

**Die Hyperthermiechemotherapie als alternativer Behandlungsansatz  
beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom:**

**Multizentrische Langzeitergebnisse einer intermediär- und  
hochrisiko-Patientenkohorte in adjuvanter und ablativer Zielsetzung**

INAUGURALDISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Larissa Schäfer  
aus Trier

Gießen 2015



**Aus dem Zentrum für Urologie, Kinderurologie und Andrologie**  
**Chefarzt: Professor Dr. med. Wolfgang Weidner**

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Priv. Doz. Dr. Thorsten Diemer

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Bräuninger

Tag der Disputation: 21.12.2015



# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b>	<b>1</b>
1. Literaturübersicht	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2 Wandaufbau der Harnblase	3
1.3 Stadieneinteilung und Differenzierungsgrad	3
1.3.1 Staging (Tumorstadium)	3
1.3.2 Grading (Differenzierungsgrad)	5
1.4 Risikostratifikation mittels EORTC-Risikokalkulator	9
1.5 Therapie	11
1.5.1 Frühinstillation	13
1.5.2 Intravesikale Chemotherapie (IVC)	13
1.5.3 Bacillus Calmette-Guérin (BCG)	14
1.5.4 Behandlung von Rezidiven und Therapieversagen	15
1.5.5 Radikale Zystektomie	16
1.5.6 Physikalisch-instrumentell unterstützte intravesikale Chemotherapie	17
1.5.7 Hyperthermiechemotherapie (HTC)	17
1.6 Nachsorgeuntersuchungen	23
2. Zielsetzung und Aufgabenstellung	24
<b>II. Material und Methoden</b>	<b>25</b>
3. Patientenkollektiv	25
4. Therapie und Datenerhebung	27
4.1 Vor Therapiebeginn erhobene Patientendaten	27
4.2 Zuteilung zu den Therapiearmen	28
4.2.1 Prophylaktische/adjuvante Therapie	29
4.2.2 Ablative/ neoadjuvante Therapie	31
4.3 Das Synergo®-System	33
4.4 Therapieverfahren	35
4.5 Datenerhebung während der Therapie	37
4.6 Nachsorgeuntersuchungen	39
4.7 statistische Methoden	40
4.8 Limitierungen	41
<b>III. Ergebnisse</b>	<b>42</b>

5. Analyse der Patientendaten .....	42
5.1 Prophylaktisches/ adjuvantes Therapieprotokoll.....	43
5.1.1 Intention-to-treat-Analyse (= gesamte Kohorte) .....	43
5.1.2 Effizienzanalyse.....	45
5.1.3 onkologisches Ergebnis der Effizienzanalyse .....	47
5.2 Ablative/ neoadjuvante Therapie .....	49
5.2.1 Intention-to-treat-Analyse .....	49
5.2.2 Effizienzanalyse.....	51
5.2.3 onkologisches Ergebnis der Effizienzanalyse .....	53
6. Nebenwirkungen und Sicherheitsanalyse .....	58
<b>IV. Diskussion.....</b>	<b>61</b>
7. Die Rolle der Hyperthermiechemotherapie bei der Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms .....	61
7.1 Bewertung der Ergebnisse.....	62
7.2 Adjuvante Therapie.....	65
7.2.1 Rezidivrate.....	65
7.2.2 Progressionsrate.....	69
7.3 Ablative Therapie .....	70
7.3.1 Rezidivrate.....	73
7.3.2 Progressions- und Organerhaltungsrate .....	77
7.4. Nebenwirkungen und Sicherheit.....	81
7.5 Zukunftsperspektive.....	83
<b>V. Zusammenfassung und Abstract.....</b>	<b>86</b>
<b>VI. Anhang .....</b>	<b>88</b>
8.1 Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis.....	88
8.2 Abbildungsverzeichnis .....	89
8.3 Tabellenverzeichnis .....	90
8.4 Literaturverzeichnis.....	92
9. Publikationsverzeichnis .....	101
10. Ehrenwörtliche Erklärung .....	102
11. Danksagung .....	103

# I. Einleitung

## 1. Literaturübersicht

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Bösartige Neubildungen der Harnblase gehören zu den zehn häufigsten Tumorarten weltweit. Dabei ist das Harnblasen- nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste urologische Tumor. Es belegt mit 12,7 Millionen Fällen weltweit den neunten Platz der tumorbedingten Todesursachen, wobei die globale Mortalität mit vier pro 100.000 Männer angegeben wird.<sup>5,75</sup> Die mit 7% an allen Karzinomen höchste Inzidenz findet sich in ökonomisch entwickelten Ländern wie Europa und Nordamerika sowie in Nordafrika.<sup>54</sup> Bei über 80.000 Neuerkrankungen in der europäischen Union wurde im Jahr 2011 allein in Deutschland bei 19551 Männern und 6432 Frauen die Erstdiagnose Harnblasenkrebs gestellt.<sup>35,54,97</sup> Somit sind Harnblasenkarzinome hierzulande die am vierthäufigsten diagnostizierten Tumore der männlichen Bevölkerung.<sup>90</sup> Die Neuerkrankungsraten nahmen bis 2004 um 75% für Männer und 35% für Frauen zu, während die altersstandardisierten Sterberaten seit 1980 bei Frauen um 15% und bei Männern um 40% zurückgingen. „Die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit beim Harnblasenkarzinom hat zusammen mit demografischen Veränderungen seit 1990 zu einem Anstieg der Prävalenzen“<sup>89</sup> geführt. Dabei sei ein Anstieg der fünf- und zehn-Jahres-Prävalenz um 45% bzw. 60% zu verzeichnen gewesen. Verbesserungen der Überlebensraten sollen daran allerdings nur einen geringen Anteil gehabt haben. Die fünf-Jahres-Überlebensrate bei der Diagnose eines Harnblasenkarzinoms liegt unabhängig vom Stadium für Männer bei 76% und für Frauen bei 70%.<sup>89</sup>

**Tabelle 1: Globale Inzidenz und Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms bezogen auf alle auftretenden Karzinome.**

Geschlecht	Altersstandardisierte Rate		Rang der häufigsten Tumorarten	
	weltweit <sup>75</sup>	Deutschland <sup>35</sup>	weltweit <sup>75</sup>	Deutschland <sup>90</sup>
männlich	10,1/100 000	31,9/100 000	7	4
weiblich	2,5/100 000	8,1/100 000	17	14

Alter und Geschlecht stellen nicht beeinflussbare Risikofaktoren für das Auftreten eines Harnblasenkarzinoms dar. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu, wobei sich der Alters-

median bei Diagnosestellung auf 65-74 Jahre beläuft.<sup>70,95</sup> Das männliche Geschlecht ist stärker betroffen, denn Männer erkranken drei bis viermal häufiger als Frauen, wobei betroffene Frauen allerdings eine schlechtere Prognose aufweisen.<sup>73,75</sup>

Das Harnblasenkarzinom ist eine Noxen-assoziierte Neoplasie, deren Entstehung in etwa 80% mit der Exposition gegenüber kanzerogenen Substanzen assoziiert ist.<sup>66</sup> Ätiologisch wird Nikotinkonsum als wichtigster exogener Risikofaktor mit einer Latenzzeit von 20-30 Jahren gesehen. Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern ein drei-bis vierfach erhöhtes Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, wobei das Risiko mit der Menge des Nikotinkonsums deutlich zunimmt.<sup>75</sup> So liegt 30-50% aller Neuerkrankungen Zigarettenkonsum ursächlich zugrunde.<sup>58,121</sup> „Obwohl die gefährlichsten Arbeitsstoffe in Europa weitgehend aus den Arbeitsprozessen der chemischen Industrie, sowie der Gummi-, Textil- und Lederverarbeitung entfernt wurden oder Schutzmaßnahmen dagegen vorgeschrieben sind, treten infolge der langen Latenzzeiten auch heute noch berufsbedingte Harnblasenkarzinome auf, die auf bereits länger zurückliegender beruflicher Exposition beruhen.“<sup>89</sup> Hierzu zählen die Exposition gegenüber K1-Substanzen wie aromatischen Aminen (β-Naphtylamin z.B. in Teer) und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH).<sup>11,59,120</sup> Bei Betroffenen mit ausreichend langer Risikoexposition (>2 Jahre) gegenüber einem Arbeitsstoff der K1-Liste der Berufsgenossenschaften wird das Harnblasenkarzinom als Berufskrankheit 1301 anerkannt.<sup>15</sup> Als weiterer Risikofaktor wurde die familiäre Disposition mit genetischem Polymorphismus identifiziert. Die betroffenen Gene sind in die Detoxifikation von aromatischen Aminen involviert.<sup>34</sup> Auch medizinische Maßnahmen wie Cyclophosphamid-haltige Chemotherapie oder regionale Strahlentherapie zur Behandlung eines Karzinoms im kleinen Becken können ursächlich sein.<sup>80,102</sup> Ferner wurde eine erhöhte Inzidenz bei Arsenbelastung im Trinkwasser und chronischen Infektionen im Harntrakt mit dem Parasit *Schistosomas haematobium* und bei chronischer Dauerkatheterversorgung, festgestellt.<sup>17,82,96</sup>

Auch aus gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten nimmt das Harnblasenkarzinom eine besondere Rolle ein. Es stellt die teuerste Tumorart pro Patient von der Diagnose bis zum Tod dar.<sup>12,113</sup> Dies beruht darauf, dass zumeist nach einer initial erfolgreichen chirurgischen Erradikation des vitalen Tumorgewebes eine hohe Rezidivrate besteht. Deshalb fordert die Therapie des Harnblasenkarzinoms regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen und häufige Behandlungen, die bei gleichzeitig guter Prognose und langer Überlebenszeit eine hohe finanzielle Belastung des Gesundheitswesens und konsekutiv der Gesellschaft bedingt.



## 1.2 Wandaufbau der Harnblase

Die Harnblasenwand ist in vier Schichten aufgebaut. Das dem Lumen zugewandte Urothel besteht aus drei bis sieben Transitionalzellschichten, deren Dicke individuell variieren kann. Von der oberflächlichen Schicht durch eine Basalmembran getrennt findet sich die aus lockerem Bindegewebe und einer dünnen muskulären submukösen Schicht bestehende Lamina propria. Diese führt kleine Blut- und Lymphgefäße, weshalb es bei einer karzinogenen Infiltration dieser Schicht bereits zu einer systemischen Dissemination der Tumorzellen kommen kann. Die darauf folgende Schicht wird vom Detrusormuskel gebildet, der wiederum vom perivesikalen Fettgewebe umgeben wird.<sup>55</sup>

Je nach Eindringtiefe des Harnblasenkarzinoms in die Organwand unterscheidet man 1. Oberflächliche, nicht muskelinvasive (NMIBC = *Non-muscle invasive bladder cancer*) und 2. muskelinvasive Tumore (MIBC = *Muscle invasive bladder cancer*).

Die oberflächlichen Neoplasien stellen bei der Primärdiagnose mit 70-85% den größten Anteil dar. Sie beschränken sich auf das Epithel und eine fakultative Infiltration der Lamina propria. 5-20% der neu diagnostizierten Tumorträger weisen bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf, die mit einem lokal invasiven Wachstum assoziiert sind. Insgesamt gehen 90% der urothelialen Tumore von den Transitionalzellen aus und werden folglich als Transitionalzell-Karzinome (TCC = *transitional cell carcinoma*) bezeichnet. Deutlich seltener treten Plattenepithel (3-5%)- und Adenokarzinome (1%) auf.<sup>5,70,78,113</sup> Einzig in den Endemiegebieten der Schistosomiasis (Ägypten, Sudan) dominiert das Plattenepithelkarzinom in der Harnblase mit 53%.<sup>38</sup>

## 1.3 Stadieneinteilung und Differenzierungsgrad

### 1.3.1 Staging (Tumorstadium)

Nach der TNM-Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) von 1987 werden Tumore in Stadien eingeteilt.<sup>30</sup> Der Buchstabe T steht hierbei für den Grad des lokal invasiven Wachstums, N für die Infiltration von regionalen Lymphknoten und M letztlich für Fernmetastasen.

Tabellen 2 – 4: Modifizierte Tabellen der TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms der WHO.<sup>30</sup>

**Tabelle 2: T = Primärtumor (T-Kategorie)**

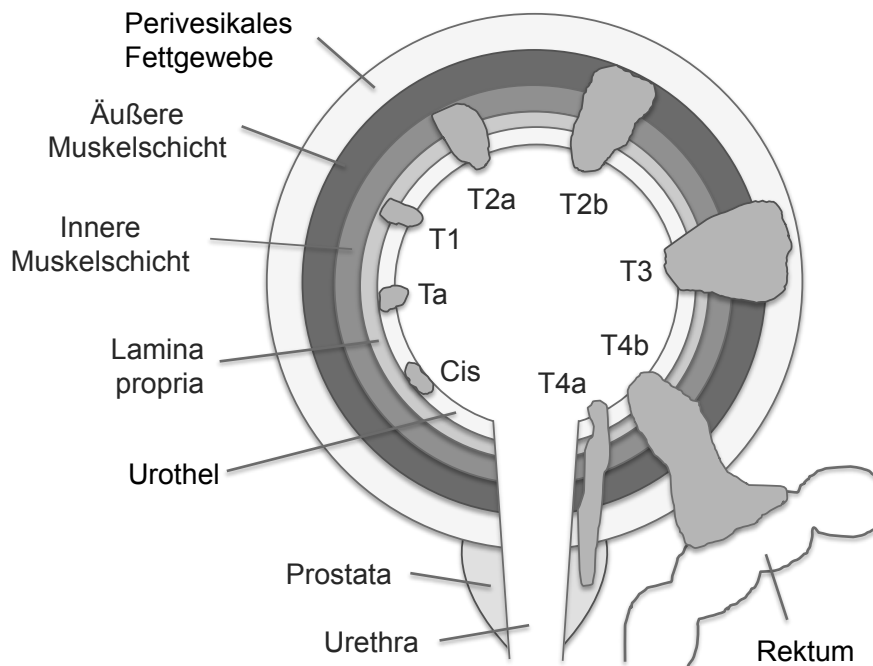
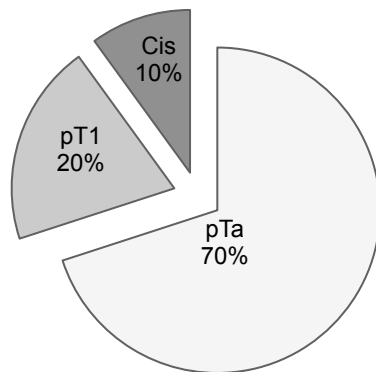
Tx	Primärtumor kann nicht identifiziert werden
T0	kein Hinweis für einen Primärtumor
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom (intakte Lamina propria)
Tis	Carcinoma in situ: „flacher Tumor“
T1	Tumor infiltriert das subepitheliale Bindegewebe (intakter Muskel; papillär oder nodulär konfiguriert)
T2	muskelinvasiver Tumor
T2a	Tumor infiltriert den oberflächlichen Muskel
T2b	Tumor infiltriert tiefere Muskelschichten (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert das perivesikale Gewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Tumor infiltriert ein der Harnblase benachbartes Organ
T4a	Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Beckenwand oder Bauchdecke

**Tabelle 3: N = Regionale Lymphknoten**

Nx	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	solitäre Lymphknotenmetastase, maximal 2cm im Durchmesser
N2	solitäre Lymphknotenmetastase mit 2-5cm Durchmesser; multiple Lymphknotenmetastasen aber keine größer als 5cm
N3	Metastase in einem Lymphknoten größer 5cm Durchmesser

**Tabelle 4: M = Fernmetastasen**

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen

**Abbildung 1: Pathologische T-Stadien des Harnblasenkarzinoms****Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeiten der T-Stadien des NMIBC<sup>113</sup>**

### 1.3.2 Grading (Differenzierungsgrad)

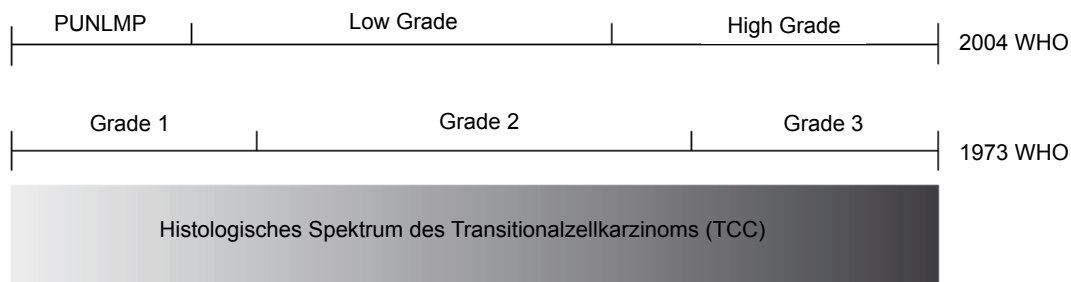
Die Einteilung der WHO für den histologischen Grad der Entdifferenzierung der Tumorzellen von G1-G3 wurde 2004 modifiziert und gliedert sich seitdem in PUNLMP (papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential), *Low Grade* und *High Grade* (Abb. 3). G1 steht dabei für ein gut differenziertes Karzinom, wohingegen G3 eine zellulär gering differenzierte Neoplasie beschreibt. Wichtige Kriterien für diese Einteilung nach Malignitätsgraden sind zum einen der Anteil der nukleären Anaplasien

und zum anderen die architektonische Beschaffenheit der Zelle. Ferner wird das NMIBC in flache und papilläre Läsionen unterteilt (Tab. 5-6).<sup>4</sup>

### Abbildung 3: Vergleich der WHO-Gradingssysteme von 1973 und 2004

Modifiziert nach EAU Guidelines 2014.<sup>4</sup>

Die in der WHO-Klassifikation von 1973 als Grad 1 eingestuft Tumore werden nun entweder der PUNLMP- oder der Low Grade-Kategorie zugeschrieben. Grad-2-Karzinome verteilen sich folglich auf die Low Grade oder High Grade-Kategorie.



### Tabelle 5: Flache Läsionen. Grading der WHO von 2004.<sup>4</sup>

Hyperplasie (flache Läsion, nicht papillär und ohne zelluläre Atypien)
Reaktive Atypie (flache Läsion mit zellulären Atypien)
Atypie mit unbekannter Signifikanz
Urotheliale Dysplasie
Urotheliales CIS

Dysplastische Gewebeveränderungen des Urothels werden als präneoplastisch eingestuft. Sie geben einen Hinweis auf die zelluläre Instabilität des Urothels und können somit als Orientierung für das Rezidiv- und vor allem Progressionsrisiko dienen. So entwickelt sich der maligne Tumor in 5-19% auf dem Boden einer Dysplasie.<sup>30</sup> Obwohl die meisten muskelinvasiven Läsionen nicht aus Dysplasien hervorgehen, so wurde doch eine deutliche Korrelation zwischen der Progressionsrate und dem Anteil an Dysplasien im tumorfreien umliegenden Gewebe nachgewiesen.<sup>47</sup>

### Tabelle 6: Papilläre Läsionen. Grading der WHO von 2004.<sup>4</sup>

Urotheliales Papillom (benigne Läsion)
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential (PUNLMP)
Low Grade papilläres Urothelkarzinom
High Grade papilläres Urothelkarzinom

PUNLMP werden definiert als Läsionen ohne zytologische Malignitätskriterien mit

papillärer Konfiguration von normalen Urothelzellen. Diese erstrecken sich wie „*sea-weed in the ocean*“ in das Organlumen.<sup>4,30</sup> Obwohl sie ein vernachlässigbares Progressionsrisiko haben, können sie nicht als vollständig benigne bezeichnet werden und neigen zu Rezidiven. Patienten mit PUNLMP haben deshalb eine gute Prognose und keine verminderte Lebenserwartung.<sup>4,52</sup>

Molekulargenetisch geht man davon aus, dass zwei verschiedene Wege der Harnblasenkarzinomentstehung existieren, die große genetische bzw. molekulare Unterschiede aufweisen (siehe Abb. 4). Die häufigsten Veränderungen der als genetisch stabil bezeichneten *Low Grade* TCC sind beispielsweise Alterationen von Chromosom 9 und aktivierende Mutationen des *Fibroblast Growth Factor Receptor 3* (FGFR3). Man nimmt an, dass solche Ta-Tumore über das Stadium der Hyperplasie mit minimaler Atypie und Entwicklung einer papillären Struktur entstehen.<sup>118</sup> Die Neoplasien sind gut differenziert und zeigen in weniger als 5% einen progredienten Verlauf. Jedoch treten Rezidive mit 48-72% der Fälle relativ häufig auf.<sup>30,52</sup> Der Entstehungsweg zur Entwicklung eines invasiven TCC (T>1) scheint demgegenüber auf dem Boden einer Dysplasie zu beruhen, welche zu einem Carcinoma in situ voranschreitet, gefolgt von der Invasion der Lamina propria. Hierbei finden sich häufig p53-Mutationen und chromosomale Abberationen.<sup>30,118</sup> Muskelinvasiven Tumoren liegt somit eine flache Läsion oder ein Cis zugrunde.

Zu den histologisch als *High Grade* klassifizierten Neoplasien werden TaG3 und T1, sowie Cis gerechnet. Durch den hohen Grad an zellulärer Entdifferenzierung zeigen die Neoplasien ein aggressiveres Verhalten. Von den betroffenen Patienten erfahren 45% im Verlauf der Erkrankung eine Tumorprogression hin zu muskelinvasivem Wachstum.<sup>113</sup> Dies wiederum bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung steigt und die Erkrankung nun einen lebensbedrohlichen Charakter erlangt.

Das Carcinoma in situ nimmt im Falle des Harnblasenkarzinoms eine besondere Rolle ein. Der Begriff Cis könnte dazu verleiten, es als Präkanzerose zu bewerten. Obwohl Cis zwar als Vorläufer eines invasiven Karzinoms vorkommen kann, ist es aufgrund der histologischen und zytologischen Aspekte mit deutlicher Entdifferenzierung selbst eine eigenständige maligne Entität.<sup>4</sup> Dies bedingt eine Tendenz zu aggressivem Verhalten mit Neigung zu Mikroinvasionen und Metastasen.<sup>55,70</sup> Hierin begründet sich eine Progressionsrate von 54% bei Patienten ohne Therapie.<sup>4</sup> Das Carcinoma in situ erscheint makroskopisch als flaches rasenförmiges Areal. Dieses besteht aus anaplastischen Zellen formiert zu ungeordneten Strukturen, die häufig multifokal auftreten.<sup>53</sup>

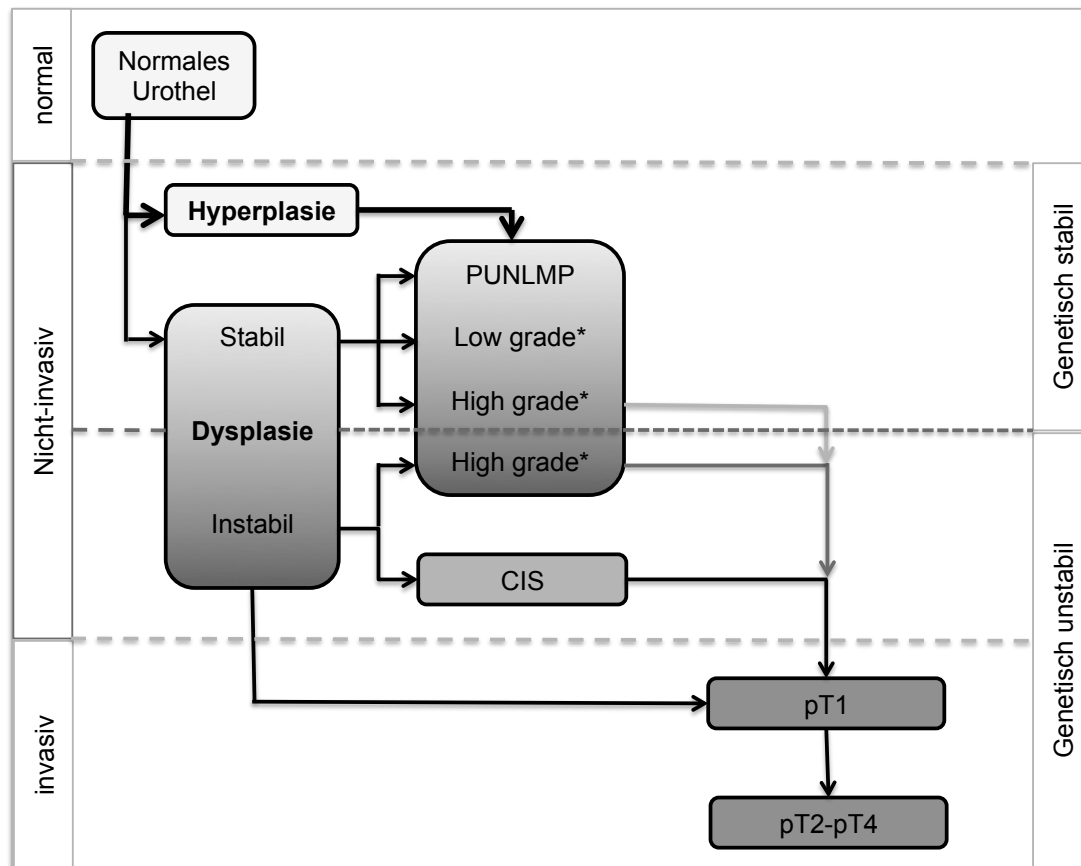
Sofern kein bioptischer Nachweis erfolgt kann Cis zystoskopisch aufgrund seines makroskopischen Auftretens übersehen oder als inflammatorische Läsion fehlgedeutet werden. Anhand des klinischen Auftretens wird Cis in drei Subtypen unterteilt:

- Primär: Cis isoliert, ohne vorherigen oder begleitenden exophytischen Tumor
- Sekundär: Nachweis eines Cis während einer Nachsorgeuntersuchung bei Patienten mit vorherigem exophytischem Tumor
- Begleitend zu einem soliden Tumor

Die Prognose ist ungünstig, wenn Cis mit einem soliden Tumor vergesellschaftet ist.<sup>65</sup> Hierbei spielt die Eindringtiefe des assoziierten Tumors in die Harnblasenwand eine entscheidende Rolle bezüglich der mittleren Überlebenszeit des Patienten. So beträgt der Anteil der tumorassoziierten Todesfälle bei muskelinvasiven Neoplasien 45-65% im Vergleich zu 7-15% bei nicht-muskelinvasivem Begleittumor.<sup>74</sup> Auch das Ansprechen des Karzinoms auf eine intravesikale Behandlung ist ein wichtiger prognostischer Faktor für die anschließende Progressionsrate und letztlich für die karzinomassoziierte Mortalität. Nach Erreichen einer Vollremission durch eine Behandlung schreiten näherungsweise 10-20% der Tumore zu muskelinvasivem Wachstum vor, verglichen mit 66% bei *non-Respondern*.<sup>4</sup>

**Abbildung 4: Entstehungsmodell des Harnblasenkarzinoms**

Dicke Pfeile stellen die am häufigsten vorkommenden Entstehungswege dar. (\*nicht-muskelinvasives Karzinom). Modifiziertes Diagramm nach der *International Agency for Research on Cancer (IARC)*.<sup>30</sup>



## 1.4 Risikostratifikation mittels EORTC-Risikokalkulator

Das Rezidiv- und Progressionspotential des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms zeigt von Patient zu Patient eine relativ weite Spanne. Um das Risiko zu individualisieren werden Patienten mit NMIBC in Risikogruppen unterteilt. Die Einteilung basiert auf prognostischen Faktoren, welche anhand von Multivarianzanalysen ermittelt wurden. Klassischerweise werden die Patienten in Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppen eingeteilt. Allerdings wird bei der Verwendung solcher Gruppen normalerweise nicht zwischen dem Rezidiv- und Progressionsrisiko differenziert. Um das individuelle Rezidiv- und Progressionsrisiko separat vorhersagen zu können, wurde 2006 von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Cancer Group (GUCCG)* ein Berechnungssystem entwickelt. Hierfür wurden anhand von 2695 individuellen Patientendaten sechs nachgewiesene prädiktive Faktoren ermittelt. Jedem dieser Faktoren wurde daraufhin ein Koeffizient zugeteilt, deren Summation zu einem Gesamtwert (Score) führt, mit dem aus einer Risikotabelle die

prozentualen Wahrscheinlichkeiten ermittelt werden können (Tab. 7-8). Die wichtigsten Faktoren, die das Rezidivrisiko beeinflussen, sind dabei die Tumorgröße, das Auftreten vorheriger Rezidive, sowie die Anzahl der Tumore, wobei eine multifokale Verbreitung des Tumors einen negativ-prognostischen Faktor darstellt. Daneben werden auch die *Staging*- und *Grading-Kategorie* sowie die Anwesenheit von Cis bei der Risikoberechnung berücksichtigt. Das Spektrum der erreichbaren Punktwerte beträgt 0-17, wobei die mit 17 erreichte Punktzahl die schlechteste Prognose bedeutet. Die ausschlaggebenden Faktoren, die für die Aggressivität des Tumors stehen und somit das Risiko einer Progression beeinflussen sind das Vorkommen von Cis und die *Staging*- und *Grading*-Zuteilung. Bei dieser Berechnung können Punktwerte von 0-23 erreicht werden.<sup>100</sup>

**Tabelle 7: Koeffizienten zur Berechnung des Rezidiv- und Progressionsrisikos nach EORTC-Risikokalkulator.**<sup>100</sup>

Anzahl der Tumore	Rezidiv	Progression
solitär	0	0
2 bis 8	3	3
≥ 8	6	3
<b>Tumorgröße</b>		
< 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
<b>Bisherige Rezidivrate</b>		
Erstereignis	0	0
≤ 1 Rez/Jahr	2	2
> 1 Rez/Jahr	4	2
<b>Stage</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS nicht vorhanden	0	0
CIS vorhanden	1	6
<b>Grade</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Gesamt</b>	0-17	0-23

Anhand der erreichten Gesamtpunktzahl lässt sich eine Vorhersage für das Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einem sowie fünf Jahren treffen. Die Schwankungsbreite um den Median beträgt bei einem 95%igen Konfidenzintervall für die Rezidivwahr-



scheinlichkeit  $\pm 3\%$  bis  $\pm 6\%$ . Für die Progressionswahrscheinlichkeit liegt sie bei  $\pm 0,5\%$  bis  $\pm 7\%$  nach einem und  $0,8\%$  bis  $\pm 10\%$  nach fünf Jahren.

**Tabelle 8: Prozentuale Wahrscheinlichkeiten für ein Rezidiv, bzw. eine Stadienprogression nach EORTC-Risikokalkulator.<sup>100</sup>**

Rezidivklassifikation	Minimales Risiko (%)	niedriges Risiko (%)	intermediäres Risiko (%)	hohes Risiko (%)
Score	0	1 bis 4	5 bis 9	10 bis 17
1 Jahr	15	24	38	61
2 Jahre	21	34	51	71
3 Jahre	25	40	56	75
4 Jahre	28	43	59	78
5 Jahre	31	46	62	78
Progressionsklassifikation	Minimales Risiko (%)	niedriges Risiko (%)	intermediäres Risiko (%)	hohes Risiko (%)
Score	0	2 bis 6	7 bis 13	14 bis 23
1 Jahr	0,2	1	5	17
2 Jahre	0,2	3	8	26
3 Jahre	0,8	4	11	30
4 Jahre	0,8	5	15	39
5 Jahre	0,8	6	17	45

Je nach Ergebnis der Risikoberechnung mit dem EORTC-Kalkulator werden die Patienten in Gruppen für niedriges Risiko, intermediäres Risiko und hohes Risiko eingeteilt. Die Gruppe der niedrig-Risiko-Karzinome umfasst hauptsächlich solitäre und erstmalig aufgetretene *Low Grade*-Ta-Tumore. Intermediäres Risiko bezieht sich auf multiple oder rezidivierende *Low Grade*-Tumore. Die Gruppe der Hochrisiko-Karzinome wird schließlich von T1 und Cis sowie häufig rezidivierenden Tumoren mit nur kurzen tumorfreien Intervallen gebildet.<sup>61</sup> Neben dem informierenden Charakter stellt die Tabelle auch ein wichtiges Entscheidungswerkzeug für eine adjuvante Nachbehandlung entsprechend der Risikogruppe dar. Da sie mit einem Evidenzniveau 2a in den europäischen Leitlinien verankert ist, liegt hier ein hoher Grad der therapeutischen Verbindlichkeit vor.<sup>4,66</sup>

## 1.5 Therapie

Ziel der Therapie beim NMIBC ist es dem Patienten ein langes tumorfreies Überleben zu ermöglichen und trotzdem den Erhalt der Harnblase als funktionsfähiges Organ zu

gewährleisten. Dabei sind die Überlebenschancen des Patienten abhängig von der Tiefeninfiltration des Karzinoms. Während die relative fünf-Jahres-Überlebensrate von T1-Tumoren bei 81,7% liegt, beträgt sie bei T2-Tumoren nur noch 41,6%.<sup>103</sup> An diesen Zahlen zeigt sich die therapeutische Relevanz im Falle eines NMIBCs neben der Prophylaxe eines Lokalrezidives auch die Progression zu muskelinvasivem Wachstum zu verhindern. Da in Deutschland aktuell keine S3-Leitlinie für das Harnblasenkarzinom zur Verfügung steht, wurde 2013 eine Arbeitsgruppe mit der Aufgabe gegründet eine neue S3-Leitlinie zu erarbeiten. Dies erfolgt unter Einschluss von DGU, BDU, DKG und Selbsthilfevertretern und wird voraussichtlich einen Entwicklungszeitraum von drei Jahren in Anspruch nehmen. Zum Zeitpunkt der Recherche zu dieser Arbeit ist eine Therapieleitlinie der *European Association of Urology* (EAU) zum NMIBC verfügbar.<sup>4</sup> Sie wird fortlaufend kontrolliert und weiterentwickelt und definiert die Behandlungsstrategie umfassend.<sup>66</sup>

Die operative Therapie beginnt standardmäßig mit der endoskopischen Entfernung des vitalen Tumorgewebes, genannt transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B). Diese hat neben einer effektiven therapeutischen Wirkung einen essentiellen diagnostischen Wert. Zur Steigerung der Sensitivität und endoskopisch operativen Effektivität der TUR-B findet zusätzlich die Photodynamische Diagnostik (PDD) Verwendung. Hierdurch wird speziell die Detektionsrate für Cis erhöht.<sup>57</sup> Nach der initialen Entfernung betroffener Areale kann besonders bei multifokalem Wachstum oder T1-Tumoren eine Nachresektion im Intervall nach zwei bis sechs Wochen erforderlich sein. Dadurch sollen residuale Tumoranteile beseitigt werden, die in bis zu 76% der Fälle vorhanden sein können.<sup>49,92</sup>

Da Ta-T1-Tumore trotz vorheriger TUR-B allerdings in bis zu 70% rezidivieren und in einem limitierten Teil der Fälle auch im Stadium fortschreiten, sollte in jedem Fall eine adjuvante Nachbehandlung in Betracht gezogen werden.<sup>30</sup> Das hierfür ideale Medikament schädigt selektiv die Tumorzellen, hat aber keine oder nur eine geringe Wirkung auf das umliegende gesunde Gewebe. Durch die anatomische Beschaffenheit der Harnblase als Hohlorgan eignet sie sich hervorragend für eine regionale Therapie ohne Schädigung von Nachbarorganen. Die Harnröhre bietet dabei einen guten und einfachen Zugang für therapeutische Agentien. Diese können in verhältnismäßig hohen Konzentrationen verabreicht werden, ohne systemische Wirkung zu entfalten. Für die Spülung der Harnblase mit einem Antitumormedikament (Instillationstherapie) stehen Immunmodulatoren und Chemotherapeutika zur Verfügung. Beide Therapien senken

signifikant die Rezidivrate. Allerdings wurde eine Reduktion der Progressionsrate bisher nur für Immuntherapeutika nachgewiesen.<sup>8,62,84</sup>

### 1.5.1 Frühinstillation

Die einmalige Frühinstillation innerhalb von 24 Stunden nach TUR-B dient einerseits zur Chemoeradikation von residualen Karzinomanteilen nach unvollständiger Resektion und reduziert andererseits eine Reimplantation von frei zirkulierenden Tumorzellen.<sup>46,99,113</sup> Sylvester et al. und Perlis et al. zeigten in Metaanalysen, dass dadurch die Rezidivrate im Vergleich zur alleinigen TUR-B signifikant gesenkt wird.<sup>85,99</sup> Entgegen der bis 2012 gültigen Leitlinie, die eine Frühinstillation bei allen Patienten befürwortete, wird in der aktuellen Leitlinie der EAU diese Therapie nur noch für Karzinome mit niedrigem- und intermediärem Risiko empfohlen.<sup>4,5</sup> Für diese Tumorentitäten- im Besonderen TaG1- wurde die höchste Wirksamkeit der Anwendung nachgewiesen.<sup>40</sup> Für aggressivere Tumorarten bestehe dieser Vorteil nicht.<sup>66</sup>

### 1.5.2 Intravesikale Chemotherapie (IVC)

Für Tumore mit intermediärem Risiko empfiehlt die Leitlinie zur Nachbehandlung die Instillation mit einem Chemotherapeutikum. Hierfür werden üblicherweise Mitomycin C, Epirubicin oder Gemcitabine verwendet. Die Behandlung wird initial als wöchentliche Induktionstherapie durchgeführt, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt. Lamm et al. konnten nachweisen, dass die Rezidivrate durch eine Chemoinstillation signifikant um 14% gesenkt werden kann. Der Einfluss auf Langzeiteffekte wie die progressionsfreie Überlebenszeit sei statistisch allerdings nicht signifikant.<sup>62</sup> Hierauf basierend schlussfolgern einige Autoren, dass die IVC keine Wirkung auf die Progressionsrate habe.<sup>46,84</sup> Bei Unverträglichkeit auf Bacillus Calmette-Guérin (BCG) wird die Chemoinstillation auch als Alternative für Hochrisiko-Tumore verwendet. Obwohl sich die verschiedenen Chemotherapeutika nicht in ihrer Wirkung auf die Reduktion der Rezidivrate unterscheiden ist Mitomycin C das meist verwendete und erprobte Chemotherapeutikum.<sup>62,94</sup>

Die Sensitivität der malignen Zellen für ein Medikament ist abhängig von biologischen und genetischen Eigenschaften und kann nicht manipuliert oder kontrolliert werden.<sup>94</sup> Allerdings ist die Wirkung einer intravesikalen Chemotherapie von patientenbezogenen und pharmakologischen Eigenschaften abhängig. Durch Optimierung dieser Parameter

kann die Wirkung des Chemotherapeutikums verbessert werden. Hierunter fallen der Urin-pH-Wert, sowie der Hydratationsstatus des Patienten und das dadurch bedingte Restharnvolumen. Letzteres kann zu einer Verdünnung des Agens führen. Von entscheidender Bedeutung ist auch das Penetrationsvermögen des Medikaments in die Harnblasenwand. Dies zeigt sich daran, dass die antineoplastische Aktivität von Mitomycin C mit steigendem T-Stadium und somit tieferer Gewebeinfiltration des Tumors abnimmt.<sup>51</sup> Nach Lamm et al. sei die fehlende Wirkung der IVC auf die Progressionsrate dadurch bedingt, dass das Chemotherapeutikum nicht tief genug in die Harnblasenwand eindringe. Deshalb gelange es nicht dorthin, wo residuale Tumorzellen angesiedelt seien, die ein hohes Progressionspotential haben.<sup>62</sup> Hieraus lässt sich ableiten, dass die Wirksamkeit der Therapie mit zunehmender Eindringtiefe des Medikaments in die Organwand steigt. Eigenschaften, die das Penetrationsvermögen des Agens in die Harnblasenwand beeinflussen, wie die Urothelintegrität, physiochemische Medikamenteneigenschaften, Molekulargewicht sowie hydro- und lipophile Eigenschaften spielen deshalb eine entscheidende Rolle.<sup>94</sup>

Um die Wirkung der IVC zu verbessern, können zunächst die patientenbezogenen Störvariablen kontrolliert werden. Dies bedeutet mehrere Stunden Flüssigkeitsrestriktion vor jeder Instillationssitzung, orale Alkalisierung des Urins mit Natriumbikarbonat und Minimierung des Residualvolumens mittels einer kurz vor Behandlung durchgeführten Katheterisierung. Zudem sollte ein optimiertes Agens-Verdünnungs-Verhältnis mit Pufferung der Instillationslösung angestrebt werden.<sup>2</sup>

### 1.5.3 Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

Die Instillationstherapie mit dem Immunmodulator Bacillus Calmette-Guérin gilt als Goldstandard für die Gruppe der Hochrisikotumore mit und ohne Cis. Dabei wird BCG als wirksamste Therapie für das NMBIC sowohl auf die Rezidiv- als auch auf die Progressionsrate gehandelt.<sup>46,94,98</sup> Mehrere Metaanalysen bestätigten die Überlegenheit von BCG gegenüber MMC.<sup>8,9,68</sup> Malmström et al. wiesen dabei eine Reduktion der Rezidivrate von 32% im Vergleich zu MMC nach ( $p > 0.0001$ ). Weitere Studien zeigten, dass die BCG-Therapie eine Tumorprogression verhindern oder zumindest verzögern kann.<sup>4,8,98</sup>

Das Problem der BCG-Therapie sind die im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie häufiger auftretenden und schwereren Nebenwirkungen.<sup>93</sup> Diese können auf

lokaler, intravesikaler als auch systemischer Ebene auftreten. In einer randomisierten EORTC-GUCG-Studie wurden lokale Nebenwirkungen bei mehr als 60% und systemische Reaktionen bei 30% der Patienten beschrieben.<sup>13</sup> Sie reichen von einer BCG-Zystitis, über eine Urogenitaltuberkulose bis zu einer BCG-Sepsis als maximale Variante der systemisch-infektiösen Komplikationen.<sup>5,13,63,66</sup> Zusätzlich zwingen Nebenwirkungen, welche die Toleranz des Organismus gegenüber dem Wirkstoff reduzieren einen relativ großen Prozentsatz der Patienten zum vorzeitigen Abbruch der Therapie.<sup>13,60</sup> Da für eine suffiziente Wirksamkeit allerdings eine ein- bis dreijährige Erhaltungstherapie empfohlen wird, bedeutet dies, dass ein großer Teil der Patienten letztendlich unzureichend behandelt wird.<sup>4</sup>

#### 1.5.4 Behandlung von Rezidiven und Therapieversagen

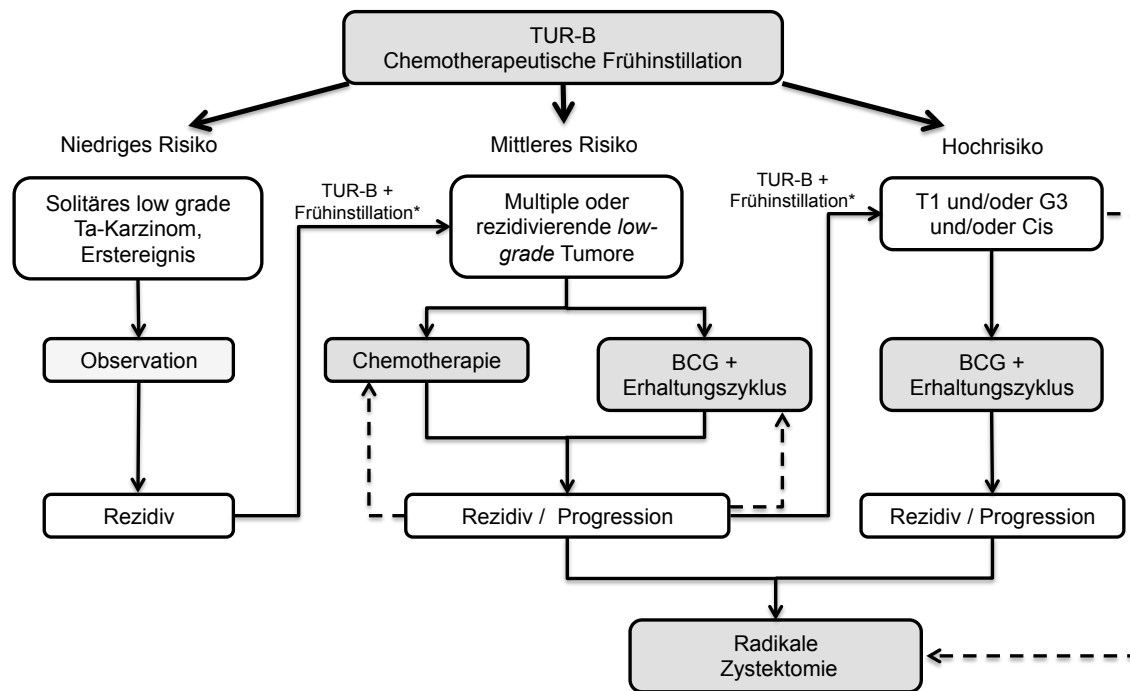
Als Rezidive werden alle Fälle von neuerlichem Vorkommen des Tumors nach Behandlungsende bezeichnet (unabhängig von *Grading*- und *Staging*-Kategorie oder Cis). Demgegenüber gilt Therapieversagen als Auftreten von Rezidiven oder Progression des Tumors während der Therapie, sowie bei adjuvanter Behandlung unter der keine Reduktion der Tumorlast erreicht wird. Bei Auftreten eines Rezidivs nach mehr als einem Jahr wird eine reguläre Risikostratifikation mit dem EORTC-Kalkulator durchgeführt (siehe Kap. 1.4) und der Patient der dabei ermittelten Risikogruppe und entsprechenden Therapiemodalität zugeführt.

Ein Versagen der BCG-Therapie ist dabei insofern problematisch, da der betroffene Patient die bereits effektivste intravesikale Therapie erhalten hat. Nieder et al. stellten anhand einer Metaanalyse fest, dass 40 bis 50% der Patienten mit T1-Tumor nicht auf eine BCG-Therapie ansprechen oder im Verlauf ein Rezidiv erleiden.<sup>81</sup> Nur bei einem Teil dieser Patienten führt eine weitere intrakavitale Behandlung mit BCG (siehe Abb. 5) zu einem Ansprechen des Tumor auf die Therapie. Allerdings sollte bei der Durchführung einer weiteren intravesikalen Therapie ein erhöhtes Progressionsrisiko nicht außer Acht gelassen werden. Erwähnenswert ist dabei, dass die Prognose von Patienten mit NMIBC und Progress nach Instillationstherapie schlechter ist als die Prognose von Patienten mit primär muskelinvasivem Tumor.<sup>41</sup> Zumindest für Patienten nach BCG-Therapie konnte belegt werden, dass das tumorspezifische Überleben nach fünf Jahren deutlich schlechter war (28%) als bei Patienten mit primär muskelinvasivem Tumor (55%).<sup>91</sup> Unter Berücksichtigung des deutlich erhöhten Risikos für eine Stadienprogression und der damit einhergehenden schlechteren Prognose postulieren viele

Autoren, einschließlich der europäischen Leitlinien, eine frühe radikale Zystektomie nach Versagen einer BCG-Behandlung als Therapie der Wahl.<sup>4,16,44</sup>

#### Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus

nach Empfehlung der International Bladder Cancer Group.<sup>61</sup> Die Therapieempfehlungen wurden simplifiziert und sollten aus diesem Grund für jeden Patienten angepasst werden.



#### 1.5.5 Radikale Zystektomie

Unter Berücksichtigung des Rezidiv- und Progressionsrisikos gilt die frühzeitige Zystektomie als sinnvolle Behandlungsalternative beim Hochrisiko-NMIBC. Hierunter fallen Patienten mit *High Grade*-T1-Tumoren, multiplen Rezidiven, Vorkommen von Cis und insbesondere mit BCG-Therapieversagen. Die optimale Therapie des *High Grade*-T1-Tumors wird dabei seit langem kontrovers diskutiert. Rezidivraten von bis zu 80% und Progressraten von bis zu 70% führten dazu, dass viele Autoren eine frühzeitige radikale Zystektomie befürworten.<sup>100</sup> Unterstützt wird dieses Vorgehen durch die Ergebnisse von Fritsche et al., die in einer multizentrischen Studie eine *Up-Staging*-Rate von fast 50% bei Zystektomie nachwiesen.<sup>32</sup> Hierbei handelt es sich um Tumore, mit initialer Unterschätzung der Tiefeninfiltration, deren tatsächlicher T-Status bei Zystektomie histologisch als  $T \geq 2$  eingestuft wurde. Zusätzlich konnte retrospektiv gezeigt werden, dass Patienten mit Hochrisiko-NMIBC, die aufgrund eines Rezidives nach TUR-B und BCG-Nachbehandlung einer frühen Zystektomie zugeführt wurden, bessere Überle-

bensraten haben als solche, bei denen die Zystektomie zeitlich hinausgezögert wurde.<sup>50</sup> Aus diesen Gründen setzten die Guidelines der EAU und AUA (*American Urological Association*) den Indikationsrahmen einer radikalen Zystektomie relativ großzügig.<sup>4,45</sup> Der klare Vorteil dieser Behandlung gegenüber anderen Therapiemodalitäten ist der kurative Ansatz. Angesichts des größeren Ausmaßes des invasiven Eingriffes müssen allerdings die potentiellen Vorteile gegen höhere Risiken abgewogen werden. Hierbei handelt es sich um eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität, besonders bei fortgeschrittenem Lebensalter des Patienten.<sup>4,33</sup>

Bei bioptischem Nachweis eines T-Stadiums  $\geq$  T2 ist die alleinige intravesikale Therapie unzureichend. Als Standardverfahren kommt in diesem Fall leitliniengerecht die radikale Zystektomie zum Einsatz.<sup>4</sup>

### 1.5.6 Physikalisch-instrumentell unterstützte intravesikale Chemotherapie

Ziel der physikalisch-instrumentell unterstützten Verfahren ist die Steigerung der Wirksamkeit der intravesikalen Chemotherapie. Diese wird durch einen erhöhten Transport des Chemotherapeutikums durch das Urothel und/oder eine Steigerung der pharmakologischen Wirkung erzeugt. Zur Zeit gibt es zwei etablierte Verfahren: Die *Elektromotive Drug Administration* (EMDA) und die Hyperthermiechemotherapie (HTC).

In den aktualisierten Therapieleitlinien der EAU von 2014 wurde für die Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapie erstmals eine Indikation ausgesprochen. Diese besteht bei Patienten mit BCG-Therapieversagen, die für eine radikale Zystektomie nicht geeignet sind bzw. eine Zystektomie und Radiochemotherapie ablehnen.<sup>4</sup> In den amerikanischen Leitlinien der AUA findet diese Therapie ausschließlich Erwähnung im Sinne einer experimentellen Behandlungsalternative.<sup>45</sup> Aufgrund einer unzureichenden Studienlage und damit statistisch nicht ausreichend beweisenden Evidenz, konnten bisher keine weiteren Therapieempfehlungen ausgesprochen werden.

### 1.5.7 Hyperthermiechemotherapie (HTC)

Wärmeanwendung mit der Intention der Behandlung eines Tumorleidens wird schon seit über 4.000 Jahren praktiziert.<sup>36</sup> Die Übertragbarkeit dieser Therapie auf das Harnblasenkarzinom konnte durch Untersuchungen an tierischen Harnblasen nachge-

wiesen werden. Hier zeigte sich, dass maligne Zellen empfindlicher für Wärme sind als normale Mukosazellen.<sup>79</sup> Die alleinige systemische oder lokale Hyperthermie führt allerdings im Falle des Harnblasenkarzinoms zu keiner Veränderung des Krankheitsverlaufes. Jedoch hat die regionale Hyperthermie einen synergistischen Effekt auf die Wirkung von Chemotherapeutika.<sup>111,112</sup>

### 1.5.7.1 Wirkungsweise der HTC

Bei der Hyperthermiechemotherapie wird Mitomycin C in die Harnblase instilliert und die Harnblasenwand gleichzeitig direkt mikrowelleninduziert erwärmt. Das primäre Ziel der Hyperthermie besteht darin die Diffusion der Moleküle des Therapeutikums in die entarteten Zellen zu verbessern, wodurch die Interaktion mit der DNA verstärkt und beschleunigt wird. MMC selbst ist ein hochtoxisches antibiotisches Alkylanz, welches 1958 aus *Streptomyces caespitosus* extrahiert wurde. Es erzeugt auf genetischer Ebene DNA-Cross-links und Einzelstrangbrüche, wodurch der Zellzyklus über die Hemmung der DNA-Synthese gestört wird.<sup>27,104</sup> Das vermehrte Absterben von malignen Zellen durch die HTC erklärt man sich anhand mehrerer Mechanismen:

1. Die Wärmeapplikation führt zu einer verbesserten Membranperfusion, was die Diffusion und damit die Eindringtiefe des Chemotherapeutikums in das Gewebe erhöht.<sup>83</sup> Der zytotoxische Effekt auf residuelle Tumorzellen am Rand der resezierten Bereiche wird dadurch potentiell verbessert.
2. Neoplastische Zellen erscheinen sensitiver auf Wärme zu sein als normale Zellen.<sup>79,87</sup> Anhand histologischer Untersuchungen wiesen Colombo et al. nach, dass das neoplastische Gewebe zunächst durch die Mikrowellen erwärmt wird, woraufhin MMC anschließend auf das erwärmte Gewebe wirkt.<sup>24</sup>
3. Durch die Hyperthermie wird die Bindungskapazität von MMC an den DNA-Strang gesteigert. Hierdurch kommt es zu einer vermehrten Beeinträchtigung des zellulären Metabolismus.<sup>14,48,112</sup> In diesem Zusammenhang stellten Van der Heijden et al. anhand von histologischen Veränderungen in humanen Harnblasen fest, dass die Proliferationsaktivität der Tumorzellen durch Hyperthermiechemotherapie reduziert wird.<sup>109</sup>
4. Die Hyperthermiechemotherapie beeinflusst zelluläre Regulationsmechanismen. Experimentell wurde die temperaturabhängige Inaktivierung des Tumorsuppressorprotein p53 bei über 41°C nachgewiesen.<sup>39,42</sup> Dieses Protein spielt als Kontrollinstanz für die Zellproliferation eine entscheidende Rolle bei der Entkopplung maligner Zellen aus den zellulären Regulationsmechanismen.



Gleichzeitig wird durch eine erhöhte Temperatur die Aktivität von DNA-Reparaturenzymen inhibiert.<sup>109</sup> Maligne Zellen, die einen bereits beeinträchtigten Reparaturmechanismus haben, können durch chemotherapeutische Agentien verursachte DNA-Schäden schlechter ausgleichen als normale Zellen und gehen daran zugrunde.<sup>21,112</sup>

5. Die Wärmeapplikation hat auch eine direkte Wirkung auf das den Tumor versorgende Gefäßsystem. Tumorgewebe ist aufgrund angioproliferativer Eigenschaften entarteter Zellen in der Regel gut vaskularisiert. Dabei sind die tumor-eigenen Gefäße dünner und fragiler. Die Wärmeeinwirkung führt zu einer Dilatation der Gefäßwand. Initial kommt es dadurch zu einer Vermehrten Durchblutung mit anschließender Minderperfusion die letztendlich in einer intravasalen Stase mündet. Aufgrund der dadurch unzureichenden Perfusion des Tumors entwickelt sich in der Folge eine Nekrose.<sup>87</sup>

Eine auf 42°C erwärmte Instillationslösung hat aus diesen Gründen eine verbesserte Wirksamkeit als eine solche, die bei Körpertemperatur verabreicht wird. So nimmt die zytotoxische Wirkung von Mitomycin C linear mit ansteigender Temperatur zu, wobei das Maximum des Synergismus im Allgemeinen von der Konzentration des verwendeten Chemotherapeutikums abhängt.<sup>14,110,112</sup>

#### **1.5.7.2 Aktueller Forschungsstand zur Hyperthermiechemotherapie**

Für die Hyperthermiechemotherapie bestehen zwei Behandlungsstrategien mit unterschiedlichen Indikationen. Das Ziel des adjuvanten Therapieansatzes ist die Rezidivprophylaxe. Die Indikation besteht für Patienten mit nachgewiesener Tumorfreiheit nach TUR-B, bei denen aufgrund eines geringen Progressionsrisikos das Rezidivrisiko im Vordergrund steht. Die neoadjuvante Therapie wird demgegenüber bei Patienten mit residuellem Tumor oder bei Hochrisikosituation angewandt. Ihr Ziel besteht im Erreichen einer Vollremission mit anschließendem Langzeiterhalt der Tumorfreiheit. Analog zur intravesikalen Chemotherapie beginnt die Behandlung mit einer intensiven Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt.

Seit Beginn der 1990er-Jahre wurde in Italien und Israel der Grundstein für die Hyperthermiechemotherapie gelegt. Die grundlegenden biologischen und experimentellen Forschungen konnten hier methodisch erfolgreich auf den Menschen übertragen werden.<sup>66</sup> Die erste Publikation zur Kombination aus Chemotherapie und mikrowellen-

induzierter lokaler Erwärmung erfolgte 1991 durch Rigatti et al. zu einem kleinen Patientenkollektiv (n=12) mit präoperativem Studienaufbau.<sup>88</sup> Seitdem konnte in zahlreichen Publikationen gezeigt werden, dass die HTC eine gute Alternative zu den bekannten intrakavitären Therapien darstellt. Im zeitlichen Verlauf wurde die Methode auch in neoadjuvanter Zielsetzung angewendet. Der ablativ Effekt der Hyperthermie konnte anhand von Marker-Läsionen nachgewiesen werden. Hierbei wurde durch die kombinierte Therapie bei 66% der Patienten eine Vollremission erreicht, im Vergleich zu 22% bei alleiniger MMC-Gabe.<sup>19</sup> Colombo et al. führten die erste prospektive randomisierte Studie durch, in der die HTC-Behandlung mit der MMC-Kaltinstillation verglichen wurde. Hier zeigte sich eine Überlegenheit der Kombination von MMC mit Hyperthermie gegenüber der regulären MMC-Therapie bezüglich der Rezidivrate.<sup>21</sup> Auch die Langzeitergebnisse der gleichen Studie sprechen für die HTC mit einer krankheitsfreien Rate von 52,8% nach zehn Jahren, im Vergleich zu 14,6% bei alleiniger MMC-Therapie.<sup>25</sup> In einem systematischen Review über alle bis 2011 publizierten Studien konnten Lammers et al. nachweisen, dass verglichen mit der MMC-Kaltinstillation durch die HTC das Rezidivrisiko um 59% reduziert werde.<sup>64</sup> Außerdem werde durch die HTC signifikant die Progressionsrate gesenkt, die Harnblasenerhaltungsrate erhöht und die tumorfreie Überlebenszeit verlängert.<sup>64</sup> Auch bei Patienten mit Hochrisikokarzinom und/oder BCG-Therapieversagen in der Vorgeschichte wurden gute Ergebnisse erzielt.<sup>20,37,43,72,115,116</sup> Selbst die Behandlung von Cis verspricht positive Resultate.<sup>64</sup> Durch die verbesserte antineoplastische Wirkung können auch Patienten, bei denen eine indizierte Zystektomie aus persönlichen oder gesundheitlichen Gründen nicht durchgeführt werden kann, von einer HTC profitieren. Letztendlich besteht bei der Therapie auch die Möglichkeit eines *Downstaging*s von initial nicht vollständig resezierbaren NMIBC-Karzinomen. Diese können anschließend durch eine TUR-B mit kurativem Ansatz behandelt werden.<sup>20,22</sup>

### 1.5.7.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die Rate der unerwünschten Wirkungen ist bei der kombinierten Therapie gegenüber der alleinigen intravesikalen Chemotherapie leicht, aber nicht signifikant höher.<sup>64</sup> Trotzdem gilt die Hyperthermiechemotherapie als sicheres Verfahren. Durch die Untersuchung von Schafsharnblasen zeigte sich, dass durch die Behandlung auf mikroskopischer Ebene fokale Ödeme mit hämorrhagischer Inflammation der Lamina propria und Serosa auftreten. Gravierende Schäden der umliegenden Organe konnten allerdings nicht nachgewiesen werden. Zudem waren alle Läsionen oberflächlich und

reversibel.<sup>86</sup> Colombo et al. beschrieben die durch die Therapie verursachten mikroskopischen Veränderungen in humanen Harnblasen: Am Ende der Therapie sei der Tumor in eine ausgedehnte hyaline Sklerose und/oder Koagulation einbezogen. Auch Nekrosen und in seltenen Fällen Kalzifikationen seien nachweisbar gewesen.<sup>24</sup>

Obwohl bei der Intervention theoretisch ein größerer Anteil des Chemotherapeutikums in das vaskuläre System diffundieren kann, bleibt die Plasmakonzentration von MMC während und nach der Hyperthermiebehandlung weit unter der myelotoxischen Schwelle. Systemische Nebenwirkungen sind deshalb selten und die Gefahr einer Knochenmarkssuppression verschwindend gering.<sup>83</sup> Zwar treten Nebenwirkungen in circa 45% der Fälle auf, sie sind jedoch zumeist milde und in transient-selbstheilender Weise ausgeprägt.<sup>18</sup> Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung ist die asymptomatische reaktive Hinterwandreaktion (*Posterior wall reaction*). Durch eine direkte Wärmeeinwirkung der in unmittelbarer Nähe lokalisierten Hochfrequenzantenne entsteht hier eine Kolliquationsnekrose.

Zu den häufigsten symptomatischen Beschwerden zählen Unterleibsschmerzen und Harnblasenwandspasmen während der Therapie. Innerhalb der ersten 48-72 Stunden nach der Behandlung treten zudem irritative Symptome wie Dysurie und Hämaturie auf. Gelegentlich kommt es auch zu allergischen Hautreaktionen oder Inkontinenz. In seltenen Fällen entsteht eine Urethralstriktur oder -stenose als schwerwiegende Spätkomplikation. Außerdem wurden Fälle von reduziertem Harnblasenvolumen im weiteren Verlauf nach Hyperthermiechemotherapie dokumentiert.<sup>21,37,71,115</sup>

Kontraindikationen, die gegen die Durchführung der Hyperthermiechemotherapie sprechen können karzinombedingt, bei erschwerten Behandlungsbedingungen oder patientenbezogen sein.

**Tabelle 9: Kontraindikationen der Hyperthermiechemotherapie**

<b>Tumorassoziiert</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCC außerhalb der Harnblase (in Urethra, Ureter, Nieren oder anderen Organen)</li> <li>• Andere, zu Therapiebeginn bestehende, neoplastische Erkrankungen außerhalb der Harnblase</li> <li>• Pathologischer Status <math>\geq T2</math></li> <li>• Lymphknoten- oder Fernmetastasen</li> </ul>
<b>Durchführung der Behandlung erschwert oder nicht möglich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnblasendivertikel mit Durchmesser <math>\geq 1\text{cm}</math></li> <li>• Patienten mit vorheriger partieller Zystektomie</li> <li>• Urethrastrikturen</li> <li>• Große benigne Prostatahyperplasie oder prominenter Prostatamittellappen</li> <li>• Schwellkörperimplantat</li> <li>• Harnblasenvolumen <math>&lt; 135\text{ml}</math></li> </ul>
<b>Patientenbezogene Kontraindikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestehender Harnwegsinfekt</li> <li>• Vorherige pelvine Bestrahlung</li> <li>• Lokale oder systemische Chemotherapie oder Radiotherapie in den letzten drei Monaten</li> <li>• Bekannte MMC-Unverträglichkeit</li> <li>• Herzschrittmacher oder implantierte Neurostimulatoren (mögliche Interaktion mit den elektromagnetischen Strahlungen des Synergo®-Systems)</li> <li>• Patienten mit reduzierter Schmerzwahrnehmung</li> </ul>

## 1.6 Nachsorgeuntersuchungen

Aufgrund der hohen Rezidivneigung des NMIBC sollten alle Patienten einem geregelten Nachsorgeprotokoll folgen. Ziel eines engmaschigen Nachsorgeprogramms ist das frühzeitige detektieren eines Rezidivs besonders bei Hochrisikotumoren, wobei die Zahl der nicht erkannten Tumore möglichst gering gehalten werden sollte (hohe Sensitivität bei möglichst wenigen falsch negativen Ergebnissen).<sup>4</sup> Da die Rezidive auch Jahre nach kurativer Behandlung eines oberflächlichen Harnblasenkarzinoms auftreten können, sollten die Kontrolluntersuchungen idealerweise lebenslang erfolgen.<sup>26</sup> Hierzu eignen sich Zystoskopien und histologische Begutachtungen der im gleichen Zuge durchgeführten zytologischen Spülungen. Die Verlaufskontrollen werden zunächst mit hoher Frequenz und anschließender Verlängerung der Intervalle zwischen den Untersuchungen durchgeführt. Klassischerweise erfolgen die Kontrollen anfangs vierteljährlich, verlängern sich ab dem zweiten Jahr auf einen Abstand von sechs Monaten und werden schließlich jährlich durchgeführt.<sup>55</sup> Jedoch ist je nach Rezidiv- und Progressionsrisiko eine Anpassung des Nachsorgeschemas angebracht. Der Verdacht auf ein Rezidiv sollte durch eine TUR-B bestätigt werden. Wird dabei ein Tumor histologisch gesichert, so mündet dies in einer neuerlichen Risikostratifizierung. Basierend auf dem dabei erhaltenen Ergebnis kann das weitere therapeutische Prozedere erarbeitet werden.

## 2. Zielsetzung und Aufgabenstellung

In der, dieser Arbeit zugrunde liegenden, prospektiven, multizentrischen Kohortenanalyse wurden als primärer Endpunkt die Rezidivrate und als sekundärer Endpunkt die Progressionsrate definiert. Es sollte untersucht werden, ob durch die Hyperthermiechemotherapie die Rezidiv- und Progressionsrate des NMIBC reduziert und die rezidivfreie Überlebenszeit verlängert wird. Ferner sollten die Nebenwirkungen der Therapie inklusive deren Intensität analysiert werden. Anschließend sollten die Ergebnisse der Studie diskutierend mit den Rezidiv- und Progressionsraten des NMIBC unter leitliniengerechter Therapie in Kontext gesetzt werden.

## II. Material und Methoden

### 3. Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von 12 Jahren (August 2000 bis Dezember 2012) wurden 144 Patienten mit oberflächlichem Transitionalzellkarzinom der Harnblase an drei deutschen Zentren (Universitätsklinikum Gießen, Klinikum Harlaching München, Medizinisches Zentrum Bonn) mit Hyperthermiechemotherapie behandelt. Aufgrund eines Rezidivs nach Therapieende erhielten sechs Patienten einen zweiten HTC-Therapiezyklus. Für diesen zweiten Zyklus wurden sie in der Ergebnisanalyse als neuer Patient gewertet. Die vorangegangene Hyperthermiebehandlung wurde in der Vorgeschichte im Sinne eines Rezidivs nach Instillationstherapie vermerkt. Dadurch entstanden insgesamt 150 Behandlungsdatensätze.

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einem pathologischen Tumorstadium Ta-T1 oder Cis, Malignitätsgrad G1-G3, bzw. *Low Grade/High Grade* und Intermediär- oder Hochrisikostatus.

Eine randomisierte Zuordnung der Patienten zu den zwei Therapiearmen konnte nicht durchgeführt werden, da jeder Patient unabhängig von seinen personenbezogenen Voraussetzungen nach dem für ihn besten Therapieschema behandelt wurde. Die Patienten willkürlich und ohne Berücksichtigung der Therapieeffektivität in die prophylaktische und ablative Gruppe einzuteilen, ist aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

Mit jedem Patienten wurden vor Behandlungsbeginn ausführlich die Aspekte der Hyperthermiechemotherapie, sowie die zu erwartenden Ergebnisse und möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen besprochen. Dabei wurde erläutert, dass es sich um eine nicht leitlinienkonforme Alternativtherapie handle. Alle Patienten unterzeichneten eine von der jeweiligen Ethikkommission genehmigte Einverständniserklärung. Die Genehmigung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen für die Datenerhebung in Gießen und Bonn wurde am 21.06.2013 mit dem Aktenzeichen 80/06 erteilt. Für die Datenerfassung in München wurde die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München am 02.09.2002 (Projektnummer 206/02) ausgesprochen. Die Patienten gaben außerdem ihre Zustimmung zur Verwendung der anonymisierten Daten, um damit eine multizent-

rische Qualitätskontrolle der Therapieeffektivität zu erzielen und die Daten in einer Kohortenanalyse für wissenschaftliche Zwecke verwenden zu können.



## 4. Therapie und Datenerhebung

### 4.1 Vor Therapiebeginn erhobene Patientendaten

Die Dokumentation erfolgte anonymisiert. Als personenbezogene Daten wurden das Geburtsdatum, das Geschlecht, sowie Komorbiditäten erhoben. Diesbezüglich wurde sichergestellt, dass etwaige urologisch-onkologische Vorerkrankungen nicht mit dem TCC der Harnblase assoziiert sein konnten. Ein TCC der oberen ableitenden Harnwege stellte eine Kontraindikation für die Therapie dar.

Hinsichtlich der vesikal-onkologischen Krankengeschichte wurden anamnestisch folgende Angaben erfasst:

- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Verwendete diagnostische Methode (Zystoskopie, Biopsie, TUR-B, Ultraschall, Computertomographie etc.)
- Histologisches Tumorstadium und Differenzierungsgrad
- Anzahl der Neoplasien (solitär oder multifokal)
- NMIBC-spezifische Vorgeschichte und Rezidivcharakteristik
  - Erstereignis
  - Rezidiv
  - Schnell rezidivierend = mehr als drei Rezidive in den vorangegangenen zwei Jahren
- Durchgeführte Instillationstherapien (MMC, BCG, etc.) und Art des Therapieversagens bei BCG-Vorbehandlung (siehe Tab. 10)

**Tabelle 10: Art des BCG-Therapieversagens**

vorgeschlagen vom *First International Consultation on Bladder Tumours*<sup>81</sup>

Nie	Patient erhielt keine BCG-Therapie in der Vergangenheit
Intolerant	Inkomplette BCG-Gabe aufgrund von Nebenwirkungen
Refraktär	Tumornachweis 6 Monate nach Therapie (persistierender Tumor ohne Reduktion der Tumorlast oder frühzeitig rezidivierend) Progression unter Therapie ( <i>Stage</i> und/oder <i>Grade</i> )
Resistent	Tumornachweis 3 Monate nach Therapie, aber klares <i>Downstaging</i>
Frühes Rezidiv	Rezidiv innerhalb eines Jahres
Mittleres Rezidiv	Rezidiv innerhalb des zweiten Jahres
Spätrezidiv	Rezidiv nach mehr als drei Jahren

Da viele ältere Patienten unter Nykturie und/oder Dysurie leiden, sollte durch die frühzeitige Dokumentation von bereits bestehenden Beschwerden ein Vergleich mit der posttherapeutischen Situation ermöglicht werden. Aus diesem Grund wurden Symptome, die durch organische Veränderungen des unteren Harntrakts hervorgerufen werden, ebenfalls erhoben. Dazu wurde das Ausmaß der folgenden Symptome mit einem Ausprägungsumfang von null bis drei ermittelt (zur Erklärung der Symptomstärke je nach Ausprägungsgrad siehe Tab. 11-12):

- Nykturie
- Dysurie
- Hämaturie
- Schmerzen
- Inkontinenz
- sonstige Störungen

Vor der Behandlung wurde das Harnblasenvolumen gemessen. Dadurch wurde ein Vergleichswert erhalten, anhand dessen eine spätere Reduktion der Harnblasenkapazität durch die Therapie objektiviert werden konnte. Außerdem wurde maximal zwei Wochen vor Therapiebeginn routinemäßig eine Spülzytologie mit histologisch-pathologischer Begutachtung durchgeführt.

## 4.2 Zuteilung zu den Therapiearmen

Der zystoskopische Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom wurde durch eine transurethrale Resektion mit Biopsieentnahme der suspekten Areale gesichert. Dabei war ein Anschnitt der Muskelschicht, dokumentiert durch den pathologischen Befund zwingend erforderlich, um ein muskelinvasives Wachstum ausschließen zu können. Zur Qualitätssteigerung der TUR-B wurde unter Weißlicht reseziert und im Laufe der Studie vermehrt auch die Photodynamische Diagnostik (PDD) eingesetzt. In einem Zeitfenster von vier bis sechs Wochen nach der TUR-B wurde eine Nachresektion entsprechend der EAU-Leitlinie durchgeführt, um eventuelle residuale Tumoranteile zu entfernen.<sup>4</sup> Anhand der erhobenen histologischen Befunde wurden die Patienten nach der TNM-Klassifikation beurteilt und der Differenzierungsgrad des Tumors mit Hilfe des WHO-Systems identifiziert (siehe Kap. 1.3). Basierend auf dem Ergebnis des EORTC-Risikokalkulators wurden die Patienten anschließend in die entsprechende Risikogruppe eingeteilt und dem prophylaktischen, Synonym adjuvanten- oder ablativen, Synonym neoadjuvanten Therapiearm zugeführt. Zum aktuellen Zeitpunkt tumorfreie

Patienten ohne Cis mit relativ geringem Progressionsrisiko erhielten die adjuvante Therapie (EORTC Risikoklasse: intermediär). Patienten mit residualen Tumorherden, Cis oder hohem Progressionsrisiko wurden mit dem ablativen Schema behandelt (EORTC Risikoklasse: hoch).

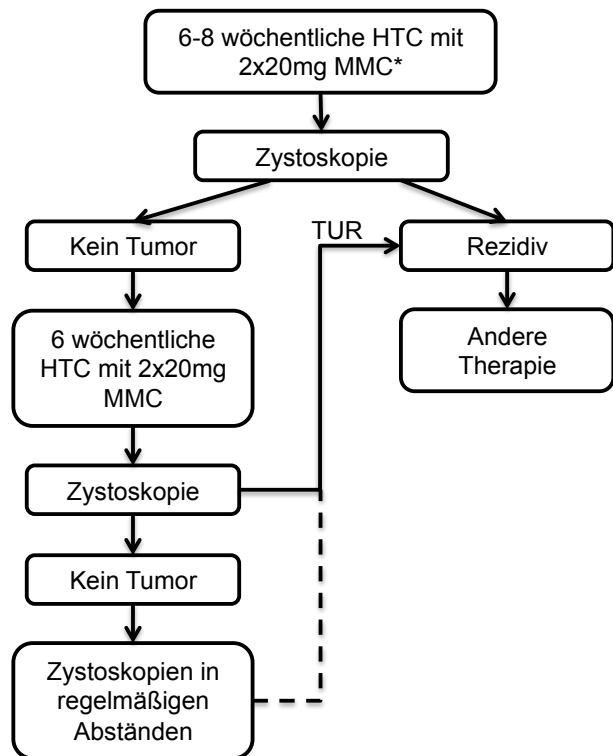
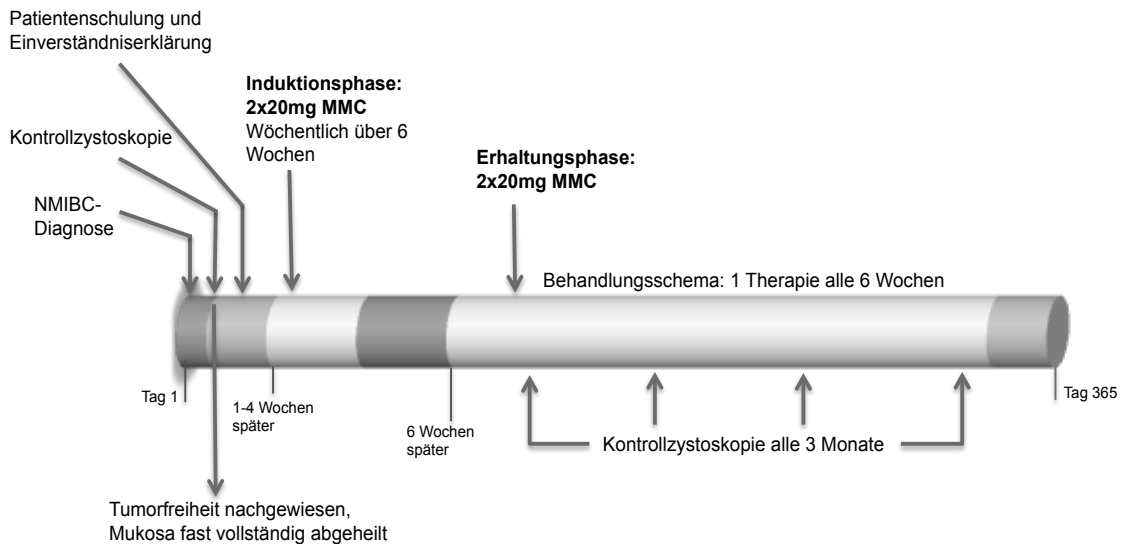
#### **4.2.1 Prophylaktische/adjuvante Therapie**

Die adjuvante Therapie begann in einem Zeitraum von maximal zwei Monaten nach der letzten TUR-B. Der prätherapeutische tumorfreie Status wurde mittels Videozystoskopen und bildlicher Darstellung der Urethra sowie beider Ureterostien bestätigt. Im gleichen Zuge wurde eine gute Abheilung der Resektionsgebiete im Sinne einer Epithelialisierung dokumentiert. In dieser Risikoklasse erfolgte keine erneute Gewebeentnahme.

Bei der Behandlung wurden zweimal 20mg Mitomycin C in 50ml sterilem destilliertem Wasser gelöst und für jeweils 30 Minuten bei  $42\pm 2^{\circ}\text{C}$  in die Harnblase instilliert. Das prophylaktische Therapieprotokoll bestand aus sechs (Gießen und Bonn) bzw. acht (München) wöchentlichen Induktionsgaben. Nach sechs bzw. acht Instillationsbehandlungen wurde nach sechs weiteren Wochen die erste Zystoskopiekontrolle durchgeführt. Dadurch wurde der unmittelbare Therapieerfolg überprüft. Bei Nachweis einer Tumorfreiheit der Harnblase schloss sich die Erhaltungsphase mit sechs Sitzungen in sechswöchigem Abstand an (Therapieschema- und Zeitplan siehe Abb. 6-7).

**Abbildung 6: prophylaktisches Therapieschema**

\*6 Behandlungen in Gießen und Bonn, 8 Behandlungen in München.

**Abbildung 7: Behandlungszeitplan der adjuvanten Patientengruppe**

#### 4.2.2 Ablative/ neoadjuvante Therapie

Mit der ablativen Behandlung wurde die vollständige Eradikation des Tumors angestrebt. Sie erfolgte im Anschluss an eine transurethrale Resektion und eine Nachresektion. Sie sollte potentiell vorhandene, residuale Tumoranteile eliminieren. Sie war somit in folgenden Situationen indiziert:

- Der Tumor konnte durch eine einzige TUR-B nicht vollständig entfernt werden, z.B. aufgrund multipler Tumorherde oder großer Tumorlast.
- Der Tumor war aufgrund der anatomischen Lage schlecht resezierbar (retropubische Lage oder im Blasenhals)
- Die Durchführung einer TUR-B wurde aufgrund von Komorbiditäten des Patienten aus anästhesiologischen Gesichtspunkten ausgeschlossen.
- Jedes Auftreten von Cis in der letzten TUR-B (einzeln oder begleitend zu einem papillären Tumor).
- Häufig rezidivierende Karzinome, selbst wenn der Patient zum aktuellen Zeitpunkt tumorfrei erschien (in Abhängigkeit von der klinischen Entscheidung).

Die ablative Therapie begann mit der Induktionsphase. Diese bestand in Gießen aus acht wöchentlichen Behandlungen. In München wurde bereits nach der vierten Behandlung eine Kontrollzystoskopie durchgeführt. Zur Komplettierung des Induktionszyklus erfolgten daraufhin weitere vier Behandlungen. In Bonn wurde je nach Risikoprofil des Patienten die „Münchner“ oder „Gießener“ Variante verwendet. Die Behandlungen bestanden aus zwei 30-minütigen Instillationszyklen mit jeweils 40mg Mitomycin C gelöst in 50ml sterilem destilliertem Wasser, kombiniert mit mikrowellen-induzierter Hyperthermie bei  $42\pm 2^\circ\text{C}$ . Drei Wochen nach Abschluss der Induktionsphase erfolgte eine erneute TUR-B mit Biopsien bzw. Resektion von erkennbaren Tumoren. Die Entnahme erfolgte also aus suspekten sowie unauffälligen Arealen des Urothels. Der dabei erhobene Befund konnte als Hinweis für den bisherigen Therapieerfolg interpretiert werden. Das initiale Ergebnis wurde unterteilt in

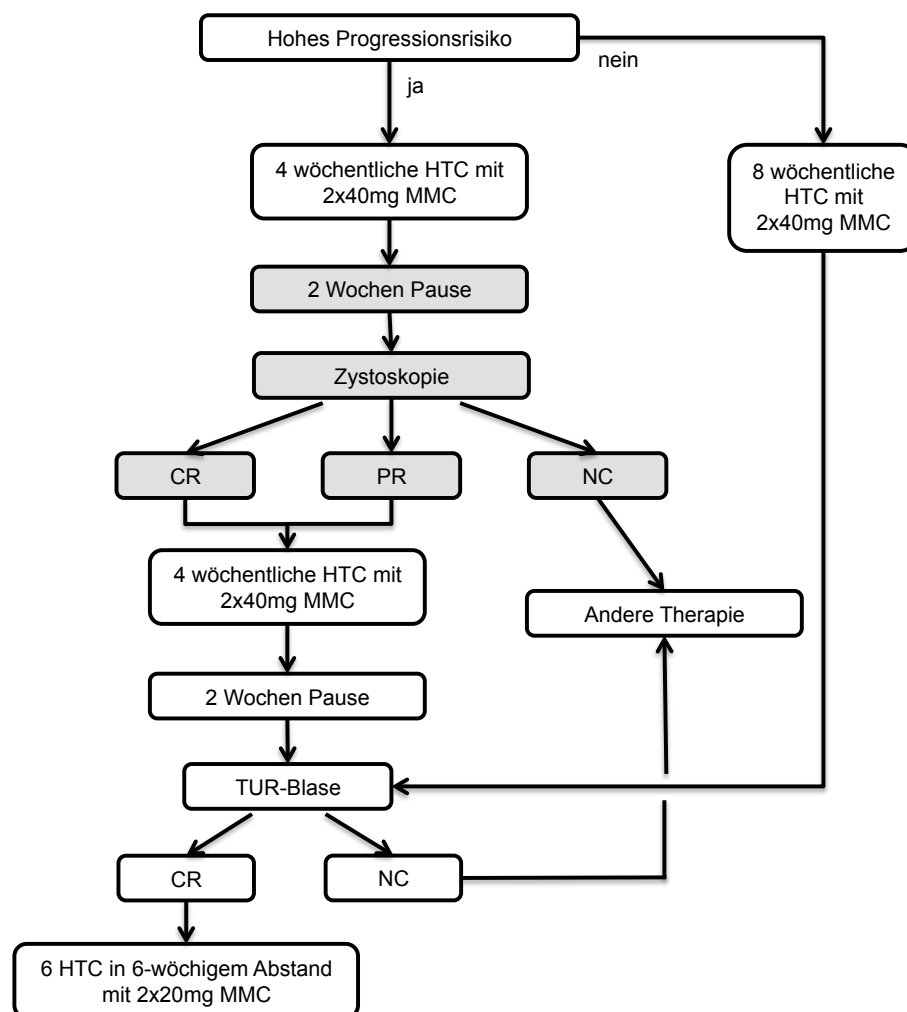
- Vollremission (CR = *complete response*): kein Nachweis residualer Tumoranteile und negative Zytologie
- Partielle Remission (PR): Tumorlast um >50% reduziert
- Keine Veränderung (NC = *No change*)

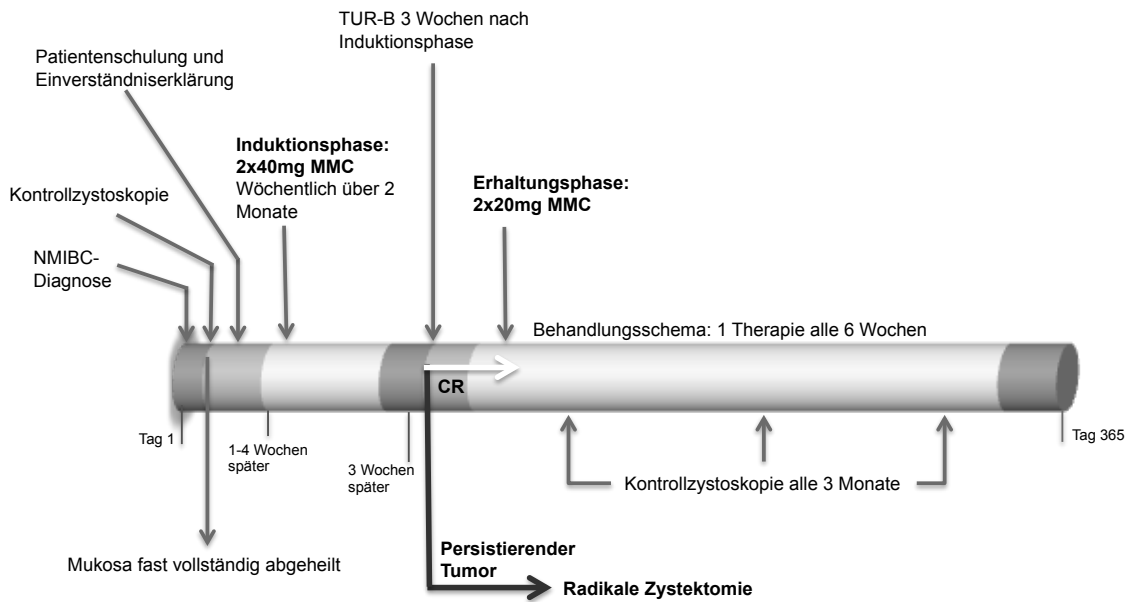
Die weitere Behandlungsstrategie wurde dem dabei erhobenen Ergebnis entsprechend modifiziert: Bei Vollremission oder partieller Remission wurde die Erhaltungsphase mit sechs Gaben angeschlossen. Die Dosis wurde dabei auf zweimal 20mg MMC gelöst in 50ml destilliertem Wasser reduziert. Die Erhaltungstherapien erfolgten in sechswöchi-

gem Abstand. Zeigte sich allerdings keine Veränderung der Tumorlast bei der Kontroll-TUR-B im dritten Monat, so wurde die Hyperthermiechemotherapie abgebrochen und der Patient einer radikalen Zystektomie zugeführt.

### Abbildung 8: Ablatives Therapieschema

Die grau unterlegten Therapieabschnitte wurden nur in Bonn und München durchgeführt. In Gießen erfolgte die erste bildgebende Kontrolle nach den acht wöchentlichen Behandlungen unabhängig vom Progressionsrisiko des Patienten.



**Abbildung 9: Behandlungszeitplan der neoadjuvanten Patientengruppe**

### 4.3 Das Synergo®-System

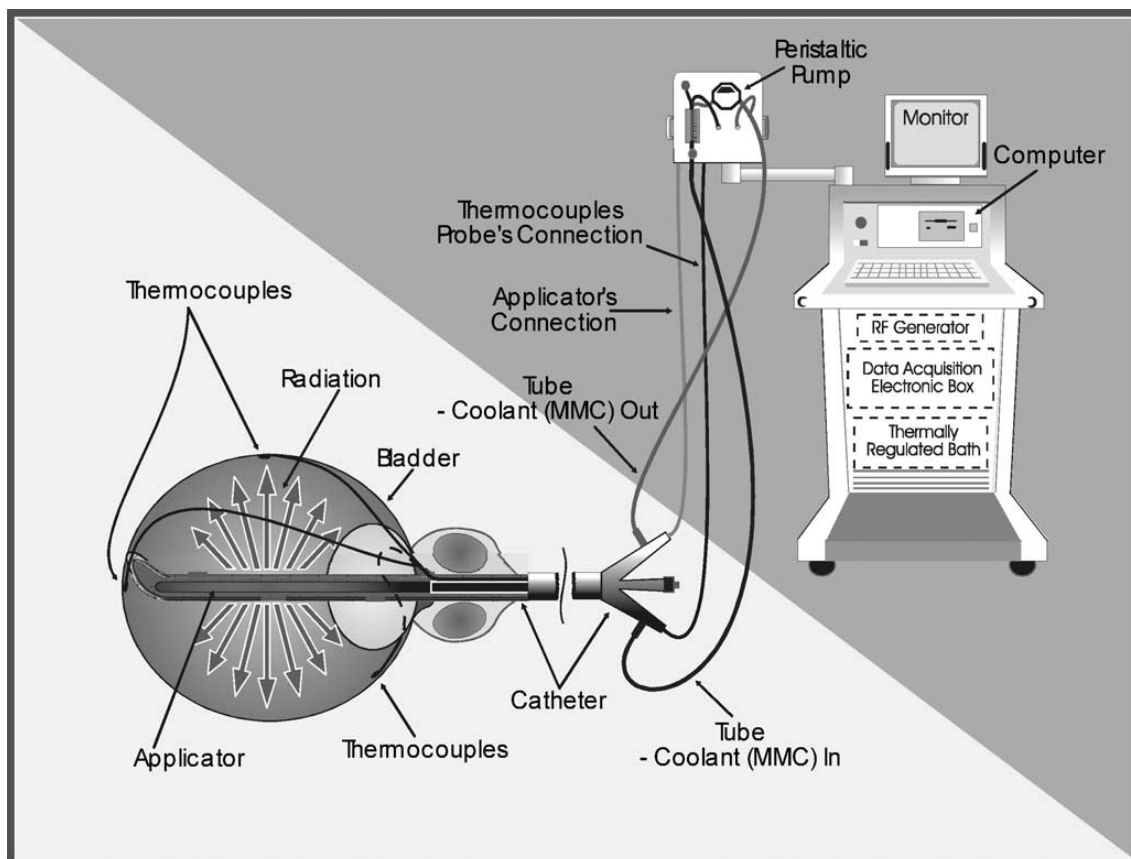
Zur Applikation der Hyperthermiechemotherapie wurde das Synergo®-System SB-TS 101.1 von *Medical Enterprises Europe* verwendet. Erstmals 1995 von Colombo et al beschrieben, bietet es eine gute und sichere Anwendungsmethode der mikrowelleninduzierten Hyperthermiechemotherapie beim oberflächlichen Transitionalzellkarzinom der Harnblase im Stadium Ta-T1, G1-G3.<sup>22</sup>

Das Synergo®-System besteht aus einem computergestützten intravesikalen Spülsystem kombiniert mit einer Energieerzeugereinheit. Die Energieerzeugereinheit setzt sich aus einem 915MHz-Hochfrequenzgenerator, sowie einer Hochfrequenzantenne zusammen. Über letztere wird die Harnblasenwand mit 12-36Watt direkt bestrahlt und bis zur gewünschten intramuralen Temperatur erwärmt. Durch einen sterilen, dreilumigen transurethralen 20Fr Foley-Katheter aus Silikon wird das Zytostatikum in die Harnblase instilliert. Integriert in diesen Spezialkatheter sind die Hochfrequenzantenne, sowie drei T-Typ-Doppelthermoelemente. Letztere messen mit einer Genauigkeit von 0,1°C die Temperatur in der Harnblase und an der Harnblasenwand. Zwei weitere Thermofühler dienen der Temperaturkontrolle im Bereich der Mikrowellenerzeugenden Antenne im Katheter, um Überhitzungen des Katheters zu erkennen und Sicherheitsabschaltungen für diesen Fall zu ermöglichen. Die intravesikalen Thermofühler werden durch den Katheterballon in der korrekten Position im Harnblasenhals gehalten. Um einer Überwärmung der Urethra und des Katheters entgegenzuwirken

wird die Spüllösung über ein Einmalschlauch- und Kathetersystem, kontinuierlich aus der Harnblase gepumpt. Sie rezirkuliert in einem geschlossenen Kreislauf und wird dabei in einen Wärmemaustauscher mit temperaturkontrolliertem Peltiersystem auf 4°C gekühlt. Angetrieben wird die Zirkulation durch eine peristaltische Pumpe mit variierbarer Flussgeschwindigkeit (2-15ml/Minute). Um die Operation im Detail überwachen zu können werden während der gesamten Behandlung die patientenbezogenen Parameter über eine anwendungsspezifische Software auf einem Monitor in Echtzeit dargestellt und sämtliche Therapiedatensätze des System in einer Log-Datei dokumentiert. Dies entspricht einer Blackbox-Funktionalität, die sämtliche Behandlungsaktionen und Therapieeffekte mitschreibt und überprüfbar macht. Außerdem sind in der Software kybernetische Stellgrößen programmiert, die zu einem Therapieabbruch, bzw. einer Therapieunterbrechung führen, um Schaden vom Patienten abzuwenden.

**Abbildung 10: Das Synergo-System**

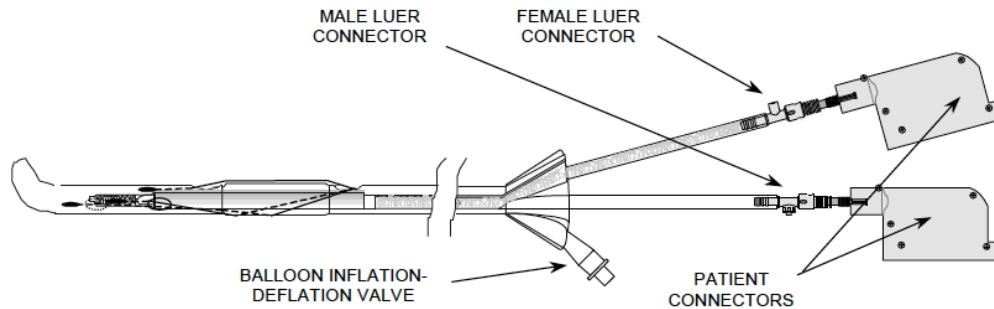
(Mit freundlicher Genehmigung von Medical Enterprises: Synergo® technology)





**Abbildung 11: Synergokatheter**

(Mit freundlicher Genehmigung von Medical Enterprises: Synergo® technology)

**4.4 Therapieverfahren**

Die Behandlungen wurden von geschulten Ärzten unter ambulanten oder tagesstationären Bedingungen durchgeführt. Initial wurde das Schlauchsystem für die extrakorporale Kühlzirkulation mit einem Reservoirbehälter in der Kühlkammer platziert, ein Schlauchteil in einer peristaltischen Rollerpumpe eingespannt. Jeweils zwei blind endende Schlauchteile wurden mit den vorgesehenen Drucksensoren verbunden, um die Zirkulation unter stabilem Druck in der Harnblase und dem Schlauchsystem sicherzustellen. Ferner wurde durch diese Druckaufzeichnung auch die autonome Detrusoraktivität, die unter der Therapie eintreten kann, erkennbar. Als letzter Teil der Platzierung des Schlauchsystems wurde das Reservoir mit 20ml sterilem Aqua dest. befüllt. Danach musste dieser Arbeitsschritt am Computer als abgeschlossen quittiert werden. Dies konnte nur erfolgen, wenn das Füllungsvolumen im Reservoir ausreichend war. Erst danach konnte die Katheterplatzierung beginnen. Der mit einem sterilen anästhetischen Gleitmittel (z.B. Instillagel®) bedeckte Katheter wurde über die Urethra in die Harnblase eingeführt. Mit einer sterilen Spritze wurden 15ml destilliertes Wasser in den Ballon am Katheter gefüllt. Durch vorsichtiges Zurückziehen des Katheters wurde der entfaltete Ballon im Harnblasenhals positioniert und der Katheter dadurch fixiert. Die Kassetten, die zur Verbindung des Katheters mit den elektronischen Elementen am Auslegearm der Synergo-Maschine vorgesehen sind, wurden mit dem jeweils passenden Adapter konnektiert. Ab diesem Zeitpunkt war die Temperaturregistrierung intravesikal und im Katheter möglich.

Zunächst wurde die Temperatur in der Harnblase gemessen. Eine von 35,5-37,5°C abweichende Körpertemperatur hätte zum Schutz des Patienten einen Abbruch der Therapiesitzung zur Folge gehabt. Waren die Temperaturbedingungen erfüllt und alle Thermofühler arbeiteten korrekt, wurde die Verbindung am Computer quittiert und der

nächste Schritt, die Chemo-Applikation, konnte beginnen. Die Harnblase wurde nun über den Katheter vollständig entleert. Nachfolgend wurde die Füllung des Katheterballons um 7ml auf final 8ml Füllungsvolumen reduziert. Danach wurden die Thermofühler aus der versenkten Position im Katheter freigesetzt und durch die Ballonfüllung so abgelenkt, dass sie sich mit ihren Enden in die Schleimhaut an drei Positionen (Blasenhals, Hinterwand und Blasendach) einhaken konnten. Damit konnte unter der Behandlung die Temperatur repräsentativ über die Harnblase gemessen werden. Die Instillationslösung bestand aus 20mg bzw. 40mg Mitomycin C gelöst in 50ml sterilem destilliertem Wasser. Das Instillat wurde in einem Wasserbad auf 41°C erwärmt und über den Katheter in die Harnblase eingebracht. Hiernach erfolgte die letzte Kontrolle durch das System. Waren alle Prüfparameter als in Ordnung geprüft, dann konnte die Chemo-Applikation quittiert werden und die Behandlung beginnen.

Die Harnblasentemperatur wurde nun um 1-1,5°C pro Minute bis zu einem intravesikalen Zielwert von 42±2°C erhöht. Die elektrische Leistung der Hochfrequenzantenne wurde dazu bei 12Watt gestartet und um 2-4W/Min gesteigert bis der Endwert von 18-36Watt erreicht war. Die Flussgeschwindigkeit durch das Zirkulationssystem wurde auf 8-10ml pro Minute eingestellt.

Um einer möglichen Verdünnung durch neu produzierten Urin entgegenzuwirken, wurde die Harnblase nach 30 Minuten komplett entleert und die Instillationslösung durch eine neue Lösung mit gleicher Zusammensetzung ersetzt. In gleichem Zuge wurde die Position des Patienten verändert um eine möglicherweise vorhandene intravesikale Luftblase zu verschieben. Diese hätte anderenfalls zu einer Aussparung eines Harnblasenwandareals vom Chemotherapeutikum führen können.

Nach Beendigung des zweiten 30-minütigen Zyklus wurde die Harnblase vollständig entleert und der Inhalt des Ballons mit einer Spritze abgesaugt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die entnommene Menge der zu Anfang verwendeten Menge entsprach. Schließlich wurde der Katheter vom System abgekoppelt und aus der Harnblase entfernt.

Traten während der Behandlung Nebenwirkungen auf, so wurde zunächst versucht diese durch Temperaturreduzierung und/oder medikamentös zu lindern. Bei Harnblasenwandspasmen wurden 1-2mg Trospiumchlorid (Spasmex®) intravenös verabreicht. Schmerzen oder Brennen in der Urethra wurden mit 1-6ml Metamizol (Novalgin®) behandelt. Ein Patient erhielt zusätzlich Pethidin (Dolantin®). Konnte keine Besserung

der Symptome erreicht werden, so musste die aktuelle Therapiesitzung abgebrochen werden.

#### 4.5 Datenerhebung während der Therapie

Während jeder Behandlung wurden folgende therapiebezogenen Parameter erhoben:

- Zeit in Minuten über 42°C
- Zeit in Minuten über 41°C
- Zeit in Minuten über 40°C
- Durchschnittliche Temperatur in °C
- Elektrische Leistung der Hochfrequenzantenne in Watt
- Flussgeschwindigkeit durch das Zirkulationssystem in ml/min
- Volumen der Harnblasenfüllung (Instillat 50ml plus produziertes Urinvolumen) nach 30 und 60 Minuten in ml

Die während und zwischen bzw. nach der Behandlung auftretenden Nebenwirkungen wurden gemäß der CTCAE Kriterien 4.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) in Schweregrade von 0-3 operationalisiert (Tab. 11-12).<sup>105</sup>

**Tabelle 11: Nebenwirkungen während der Therapie**

<b>Schmerzen einschließlich Missempfindung, Brennen etc.</b>	0	Kein Schmerz
	1	Leichte Schmerzen, keine Notwendigkeit die Behandlung zu ändern
	2	Deutliche Schmerzen, die Behandlung musste modifiziert werden
	3	Schmerzen, die einen Behandlungsabbruch erforderlich machten
<b>Harnblasenwandspasmen</b>	0	Nein
	1	Milde Spasmen, keine Notwendigkeit die Behandlung zu ändern
	2	Deutliche Spasmen, die Behandlung musste modifiziert werden
	3	Spasmen, die einen Behandlungsabbruch erforderlich machten
<b>Katheterisierung</b>	0	Keine Schwierigkeit den Katheter einzuführen
	1	Geringe Schwierigkeit, keine Manipulation nötig
	2	Schwierige Katheterisierung, Manipulation erforderlich
	3	Die Behandlung muss abgebrochen werden, da der Katheter nicht eingeführt werden konnte

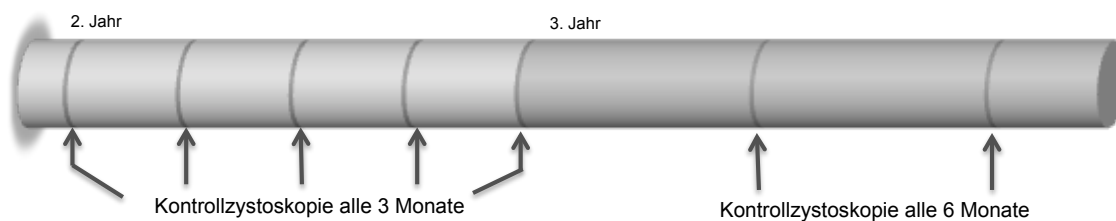
Tabelle 12: Nebenwirkungen zwischen/nach der Behandlung

<b>Dysurie</b>	0	Nein
	1	Milde und innerhalb von 24-48 Stunden abklingend
	2	Signifikant und/oder kontinuierlich anhaltend über 2-7 Tage
	3	Stark und/oder über mehr als 7 Tage anhaltend
<b>Hämaturie</b>	0	Nein
	1	Milde und innerhalb von 24-48 Stunden abklingend
	2	Signifikant und/oder kontinuierlich anhaltend über 2-7 Tage
	3	Stark und/oder über mehr als 7 Tage anhaltend
<b>Allergische Hautreaktion</b>	0	Nein
	1	Milde, keine Medikation oder Änderung des Behandlungsplans notwendig
	2	Moderat und/oder durch Änderung des Behandlungsplanes oder zusätzlicher antiallergischer perioperativer Medikation tolerierbar
	3	Ausgeprägt und/oder mit der Notwendigkeit die Behandlung zu beenden
<b>Harnwegsinfektion</b>	0	Nein
	1	Milde, keine systemischen Symptome
	2	Mit systemischen Symptomen
	3	Ausgeprägt mit der Notwendigkeit die Therapie abzubrechen
<b>Nykturie</b>	0	Nein
	1	1-2 mal pro Nacht
	2	3-4 mal pro Nacht
	3	> 4 mal pro Nacht
<b>Harninkontinenz</b>	0	Nein
	1	Beim Husten
	2	Spontan, Kontrolle jedoch geringfügig erhalten
	3	Ohne Kontrolle

## 4.6 Nachsorgeuntersuchungen

Die Patienten wurden in ein engmaschiges Nachsorgeprogramm integriert. Beginnend mit vierteljährlichen Abständen wurden die Kontrolluntersuchungen ab dem zweiten Jahr alle sechs Monate durchgeführt. Eine solche ambulante Nachsorgeuntersuchung bestand aus einer zystoskopischen Begutachtung der Harnblase und der histologischen Auswertung einer dabei gewonnenen Spülzytologie. Bei starkem Verdacht auf ein Rezidiv erfolgte eine TUR-B. Wurde dabei eine erneute maligne Neoplasie histologisch gesichert, wurden das Tumorstadium und der Differenzierungsgrad dokumentiert. Zusätzlich in die Analyse aufgenommen wurde die weitere onkologische Entwicklung. Hierunter fielen im Verlauf durchgeführte Zystektomien, Metastasierung und der Tod durch die Erkrankung.

**Abbildung 12: Nachsorgezeitplan im 2. und 3. Beobachtungsjahr**



Neben den in Tabelle zwölf aufgelisteten Symptomen wurden bei den Kontrolluntersuchungen auch die mit zeitlicher Latenz aufgetretenen Nebenwirkungen dokumentiert:

**Tabelle 13: Nebenwirkungen bei den Kontrollzystoskopen**

<b>Urethralstenose</b>	0	Nein
	1	Milde, keine Behandlung notwendig
	2	Bedeutend, Behandlung notwendig
	3	Zystoskop konnte nicht eingeführt werden
<b>Urethralstriktur</b>	0	Nein
	1	Milde, keine Notwendigkeit der Behandlung
	2	Bedeutend, Behandlung notwendig
	3	Zystoskop kann nicht eingeführt werden
<b>Thermische Hinterwand- reaktion*</b>	0	Nein
	1	Milde (hell-rötliche oder rote Schleimhaut)
	2	Moderat (mit weißem Schleimhaut-Areal)
	3	Ausgeprägt (mit schwarzem Schleimhaut-Areal)
<b>Reduzierte Kapazität</b>	mit präziser Volumenmessung	
<b>Via falsa</b>	bedingt durch unsachgemäße Katheterplatzierung	

\*Schließt Hinterwand-Hyperämie, Entzündung, thermische Verletzung und oberflächliche Geschwürbildung ein (asymptomatisch und ohne Notwendigkeit der medizinischen Intervention)

## 4.7 statistische Methoden

Die individuellen Patientendaten wurden mit Hilfe eines numerischen und alphabetischen Systems codiert und anonymisiert. Als einzige personenbezogene Information ging das Geburtsdatum in die Statistik ein.

Die Ergebnisse wurden jeweils im Sinne einer *Intention-to-treat*-Analyse (ITT) und einer Effizienzanalyse mit strengen Einschlusskriterien ausgearbeitet. Patienten der ITT-Gruppe, die aufgrund spezifischer Gegebenheiten aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen wurden, wurden in der statistischen Auswertung der Nebenwirkungen und Toxizität berücksichtigt.

Der Datenbestand wurde mit Microsoft Excel 2007 erstellt. Die statistische Auswertung, sowie die Erstellung der dazugehörigen Graphen erfolgten ebenfalls mit Microsoft Excel 2007. Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Zur Darstellung dieser Kurven wurde Prisme 6, GraphPad-Software verwendet.

## 4.8 Limitierungen

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Datenerhebung an einer Interventionskohorte. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten aus ethischen Gründen nicht randomisiert werden. Aus dem gleichen Grund wurde auch auf eine Kontrollgruppe verzichtet.

## III. Ergebnisse

### 5. Analyse der Patientendaten

Im Rahmen der Studie wurden 150 Patienten behandelt. 122 Patienten konnten in die Effizienzanalyse aufgenommen werden, da sie einerseits die Einschlusskriterien erfüllten, zudem das Therapieprotokoll bei ihnen strikt befolgt wurde und andererseits auswertbare Nachsorgeuntersuchungen vorlagen.

**Tabelle 14: Patientenverteilung**

Behandlungszentren und Anzahl der Patienten in den behandelten Untergruppen

Untergruppe	Analyse	Gießen	München	Bonn
gesamt		64	58	28
Prophylaktisch	Alle	21	28	5
	Effizienz*	21	22	5
Ablativ	Alle	43	30	23
	Effizienz*	36	24	16

\* in die Effizienzanalyse eingeschlossene Patienten

Die Geschlechterverteilung betrug insgesamt 116 Männer zu 34 Frauen (3,4:1). Das Patientenalter bei Therapiebeginn rangierte zwischen 19 und 88 Jahren mit einem Median von 62 Jahren für prophylaktisch- und 69 Jahren für ablativ behandelte Patienten.



Tabelle 15: Tumorcharakteristika

Therapieschema		adjuvant	Ablativ
<b>Geschlecht</b>	weiblich	15 (27,8%)	19 (19,8%)
	männlich	39 (72,2%)	77 (80,2%)
<b>Durchschnittliches Alter</b>		60,7 Jahre	67,0 Jahre
<b>Rezidivhistorie</b>	Erstereignis	19	31
	Rezidiv	27	44
	Frühzeitig rezidivierend	8	21
<b>Aktuelles Tumorstadium</b>	Ta	42	46
	T1	11	29
	Cis	1	16
	Tx		5
	Solider Tumor mit begleitendem Cis	3	34
<b>Aktuelles Grading</b>	G1	27	12
	G2	22	26
	G3	4	42
	Cis	1	16
<b>EORTC-Risiko</b>	Mittleres Risiko	36	13
	Hochrisiko	18	83
<b>Vorbehandlung</b>	BCG	12	25
	MMC	17	25
	mehrfach	7	14

## 5.1 Prophylaktisches/ adjuvantes Therapieprotokoll

### 5.1.1 Intention-to-treat-Analyse (= gesamte Kohorte)

39 Männer (72,2%) und 15 Frauen (27,8%) wurden nach adjuvantischem Protokoll behandelt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 60,7 Jahre (Median 62) mit einem Umfang von 19 bis 88 Jahren. Bezüglich der Altersverteilung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

**Tabelle 16: Geschlechter- und Altersverteilung**

	Total	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Altersmedian (Jahre)	Umfang (Jahre)
Anzahl	54	60.7	62.0	19 - 88
Männer	39 (72.2%)	60.3	62.0	19 - 88
Frauen	15 (27.8%)	61.6	65.0	40 – 83

Nach der EORTC-Risikoverteilung wurde für 18 Patienten das Rezidiv- und Progressionsrisiko als hoch und für 36 Patienten als intermediär eingestuft.

Insgesamt war bei 36 Patienten ein Rezidiv festgestellt worden. Von diesen hatten acht Patienten einen schnell rezidivierenden Tumor, mit drei oder mehr Tumorereignissen in den letzten zwei Jahren. Die durchschnittliche Anzahl der Rezidive vor Beginn der Therapie betrug für die gesamte Kohorte 3,0 mit einem Median von 2,0 und einem Umfang von eins bis 15.

**Tabelle 17: Rezidivklassifikation**

Rezidivhistorie	Schnell rezidivierend	Rezidiv	Erstereignis
Anzahl	8	27	19

Der Großteil der 19 Patienten mit Erstdiagnose war von den behandelnden Zentren direkt rekrutiert worden. Patienten mit Rezidiv, insbesondere solche, die als schnell rezidivierend klassifiziert worden waren, kamen größtenteils als Eigen- oder Fremdüberweisung zumeist von auswärtigen Kliniken.

**Tabelle 18: Histopathologische Tumorcharakteristika**

Ereignis	T-Stadium	G1	G2	G3	Cis*	Gesamt
Patienten mit erster Episode	Ta	2	7	1		10
	T1		7	2 (1)		9 (1)
	Gesamt	2	14	3 (1)		19 (1)

Patienten mit Rezidiv	Ta	24	7	1 (1)		32 (1)
	T1	1 (1)	1			2 (1)
	Cis				1	1
	Gesamt	25 (1)	8	1 (1)	1	35 (2)

\*In Klammern steht Cis begleitend zu einem soliden Tumor.

Insgesamt waren 21 Patienten vorbehandelt, wobei bei sieben Patienten zwei oder mehr unterschiedliche Therapiemodalitäten angewandt worden waren. Die am häufigsten eingesetzten Therapeutika waren dabei BCG und MMC. Letzteres war in den meisten Fällen im Sinne einer einmaligen Frühinstillation nach TUR-Blase verabreicht worden. Für 33 Patienten (61,1%) der Kohorte stellte die Behandlung im Rahmen der Studie die Primärtherapie dar.

**Tabelle 19: Vorbehandlungen**

Therapieart	Anzahl
BCG	12
MMC	17
Immunocothel	1
MMC + HTC ablatives Schema	1
MMC + HTC prophylaktisches Schema	1
Gesamtzahl der vortherapierten Patienten*	21 (38.9%)
Patienten mit Ersttherapie	33 (61.1%)

\*Summe kann abweichen, da manche Patienten mehr als eine Therapieart erhalten hatten.

**Tabelle 20: Art des BCG-Versagens**

Gesamt	Refraktär	Resistent	Intolerant	Frührezidiv	Mittleres Rezidiv	Spätrezidiv
12	0	0	5	1	5	1

### 5.1.2 Effizienzanalyse

Fünf der 54 Patienten, die nach prophylaktischem Schema behandelt wurden, wurden entsprechend den in Tabelle 9 genannten Kriterien von der Effektivitätsanalyse ausgeschlossen. Bei vier dieser Patienten lag ein Tumor der oberen harnableitenden Wege vor und ein Patient war an einem zusätzlichen extravesikalen Karzinom (Harnblase und Prostata) erkrankt. Ein weiterer Patient wurde aus der Analyse ausgeschlossen, weil bei ihm vor Therapiebeginn keine Tumorfreiheit nachgewiesen worden war. Dieser letzte Patient hatte allerdings zuvor bereits einen HTC-Therapiezyklus erhalten. Die Anzahl der in die Effizienzanalyse eingeschlossenen Patienten belief sich somit auf 48.

**Tabelle 21: Geschlechter- und Altersverteilung**

	Total	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Altersmedian (Jahre)	Umfang (Jahre)
Anzahl	48	60.1	62.0	19 - 88
Männer	35 (72.9%)	59.5	61.0	19 - 88
Frauen	13 (27.1%)	61.6	65.0	50 - 79

Die EORTC-Risikostratifizierung ergab 30 Patienten mit intermediärem- und 18 Patienten mit hohem Risiko. 19 Patienten hatten eine TCC-Erstdiagnose (Tab. 9). Von den 29 Patienten mit Rezidiv waren acht schnell rezidivierend. Die durchschnittliche Anzahl der Rezidive vor Therapiebeginn betrug 2,9 (Median 2,0) mit einem Umfang von eins bis 15.

**Tabelle 22: Rezidivklassifikation**

Rezidivhistorie	schnell rezidivierend	Rezidiv	Erstereignis
Anzahl	8	21	19

**Tabelle 23: Histopathologische Tumorcharakteristika**

Ereignis	T-Stadium	G1	G2	G3	Cis*	Gesamt
Patienten mit erster Episode	Ta	2	7	1		10
	T1		7	2 (1)		9 (1)
	Gesamt	2	14	3 (1)		19 (1)

Patienten mit Rezidiv	Ta	19	6	1 (1)		26 (1)
	T1	1 (1)	1			2 (1)
	Cis				1	1
	Gesamt	20 (1)	7	1 (1)	1	29 (2)

\*In Klammern steht Cis begleitend zu einem soliden Tumor.

Insgesamt waren 17 Patienten vortheraPIert worden (Tab. 11), wobei einige Patienten mehr als einen Therapieversuch erfahren hatten. Für 31 Patienten stellte die Behandlung im Rahmen der Studie hingegen die Ersttherapie dar.

**Tabelle 24: Vorbehandlungen**

Therapieart	No.
BCG	10
MMC	13
Immunocothel	1
Gesamtzahl der vorthreatierten Patienten*	17 (35,4%)
Patienten mit Ersttherapie	31 (64,6%)

\*Summe kann abweichen, da manche Patienten mehr als eine Therapieart erhalten hatten.

**Tabelle 25: Art des BCG-Versagens**

Gesamt	Refraktär	Resistent	Intolerant	Frührezidiv	mittleres Rezidiv	Spätrezidiv
10	0	0	5	1	4	0

### 5.1.3 onkologisches Ergebnis der Effizienzanalyse

Für alle Patienten der Wirksamkeitsanalyse lagen ausreichende Daten der Nachsorgeuntersuchungen vor. 36 (75%) der 48 Patienten blieben während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,1 Jahren (Median 2,8 Jahre; Umfang 3,8 Monate – 9,1 Jahre) rezidivfrei. Bei zwölf Patienten (25%) wurde nach einer medianen tumorfreien Zeitspanne von zwei Jahren ein erneuter Harnblasentumor nachgewiesen. Von den 19 Patienten, die erstmalig therapiert wurden, waren 14 (73,7%) nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 2,4 Jahren rezidivfrei.

**Tabelle 26: Ergebnis der Effizienzanalyse**

	Gesamt	Durchschnitt (J)	Median (J)	Umfang
Ersttherapie (n = 19)				
Tumorfrei nach HTC	14 (73.7%)	2.4	2.3	4.2 M – 5.8 J

Alle Patienten (n = 48)				
Tumorfrei nach HTC	36 (75.0%)	3.1	2.8	3.8 M – 9.1 J

Alle Patienten (n = 48)				
	Gesamt	Durchschnitt (J)	Median (J)	Umfang
Rezidiv nach HTC	12 (25,0%)	2.4	2.0	3.6 M – 6.5 J

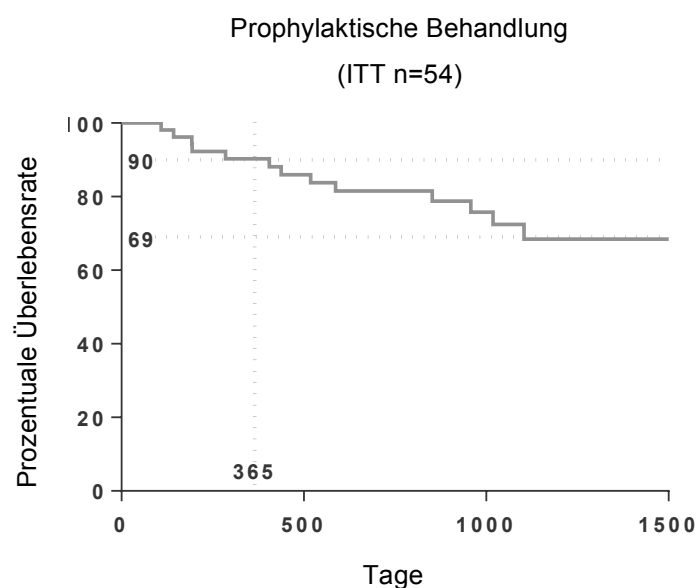
\*Ab Nachweis der Rezidivfreiheit vor Therapiebeginn

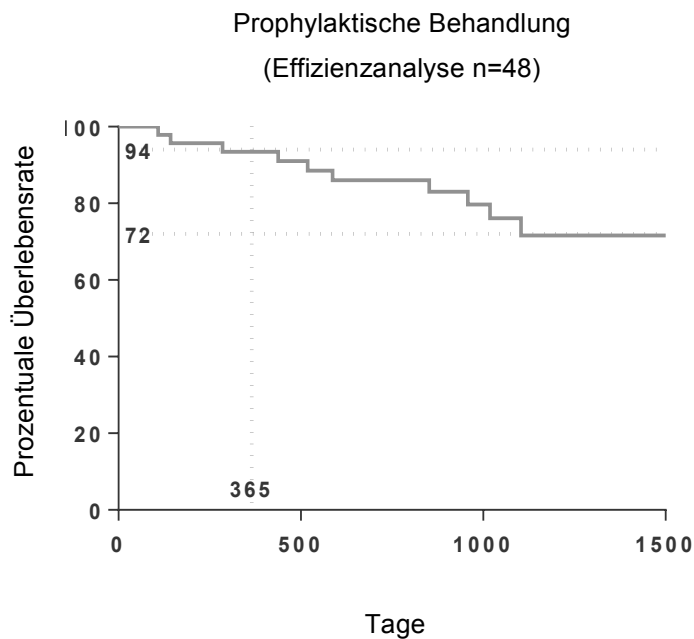
(M = Monat, J = Jahre)

Bei einem Patienten wurde kurz nach der vierten Erhaltungstherapie ein Rezidiv nachgewiesen, welches zwei Monate später in einer palliativen Situation im Stadium T2G3 mündete. Allerdings wurde bei keinem der in die Effektivitätsanalyse eingeschlossenen Patienten eine Zystektomie durchgeführt. Eine Zystektomie fand nur bei zwei Patienten statt, welche die Einschlusskriterien der Effizienzanalyse nicht erfüllt hatten. Einer dieser Patienten war aufgrund eines Tumors des oberen Harntrakts ausgeschlossen worden, der andere wegen eines zum Harnblasenkarzinom begleitenden Prostatakarzinoms.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die *Intention-to-treat*-Gruppe ergab ein rezidivfreies Überleben von 90% nach einem- und 69% nach fünf Jahren. Bei den in die Effizienzanalyse eingeschlossenen Patienten lag das rezidivfreie Überleben bei 94% nach einem- und 72% nach fünf Jahren.

**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der ITT-Analyse**



**Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Effizienzanalyse**

## 5.2 Ablative/ neoadjuvante Therapie

### 5.2.1 Intention-to-treat-Analyse

96 Patienten wurden nach ablativem Protokoll behandelt. Diese Kohorte setzte sich aus 77 Männern und 19 Frauen zusammen. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre, wobei keine geschlechterbezogenen Unterschiede auftraten.

**Tabelle 27: Geschlechter- und Altersverteilung**

	Total	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Altersmedian (Jahre)	Umfang (Jahre)
Anzahl	96	67.0	69.0	39 - 92
Männer	77 (80.2%)	67.2	69.0	39 - 92
Frauen	19 (19.8%)	66.3	68.0	39 - 78

Für 13 Patienten war nach EORTC-Klassifikation ein mittleres- und für 83 Patienten ein hohes Risiko ermittelt worden. Während bei 31 Patienten (31,6 %) die erste Tumorepisode diagnostiziert worden war, hatten 65 Patienten ein Rezidiv. Die durchschnittliche Anzahl an Rezidiven vor Beginn der Therapie betrug 2,5 mit einem Median von zwei und einem Umfang von eins bis 18.

**Tabelle 28: Rezidivklassifikation**

Rezidivhistorie	Schnell rezidivierend	Rezidivierend	Erstereignis
Anzahl	21	44	31

**Tabelle 29: Histopathologische Tumorcharakteristika**

Ereignis	T-Stadium	G1	G2	G3	Cis*	Gesamt
Erstes Tumoreignis	Ta		5 (1)	5 (3)		10 (4)
	T1		4 (2)	14 (6)		18 (8)
	Cis				2	2
	Tx			1		1
	Gesamt		9 (3)	20 (9)	2	31 (12)

Ereignis	T-Stadium	G1	G2	G3	Cis*	Gesamt
Rezidiv	Ta	12 (5)	12 (1)	12 (8)		36 (14)
	T1		4 (2)	7 (5)		11 (7)
	Cis				14	14
	Tx		1 (1)	3		4 (1)
	Gesamt	12 (5)	17 (4)	22 (13)	14	65 (22)

\*In Klammern steht Cis begleitend zu einem soliden Tumor.

Von den 43 vortherapierten Patienten hatten jeweils 25 Patienten BCG und MMC erhalten. Auch hier waren die meisten der MMC-Behandlungen im Rahmen einer einmaligen Fröhinstillation nach TUR-B verabreicht worden.

**Tabelle 30: Vorbehandlungen**

Therapieart	Anzahl
BCG	25
MMC	25
Doxorubicin	1
Gemcitabine & Cisplatin	1
Immunocotheil + HTC prophylaktisch	1
HTC	4
Gesamtzahl der vortherapierten Patienten*	43 (44.8%)
Patienten mit Ersttherapie	53 (55.2%)

\*Summe kann abweichen, da manche Patienten mehr als eine Therapieart erhalten hatten.



Acht Patienten (32% aller BCG-Therapieversager) hatten ein Rezidiv unter BCG-Behandlung erfahren. Dies stellt den Leitlinien zufolge eine Indikation für eine Zystektomie dar. Die Aufarbeitung der BCG-Historie ergab folgende Verteilung:

**Tabelle 31: Art des BCG-Versagens**

Gesamt	Refraktär	Resistent	Intolerant	Frührezidiv	mittleres Rezidiv	Spätrezidiv
25	8	2	4	5	4	2

### 5.2.2 Effizienzanalyse

Von den 96 Patienten, die nach ablativem Schema behandelt wurden, konnten 22 aufgrund der in Kapitel 1.5.7.3 genannten Kriterien oder Therapieprotokollverletzungen nicht in die Effizienzanalyse aufgenommen werden:

**Tabelle 32: Grund für den Ausschluss aus der Effizienzanalyse**

n	Einschlusskriterien wurden aus folgendem Grund nicht erfüllt
4	Urologischer Tumor außerhalb der Harnblase <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 TCC des Nierenbeckens</li> <li>• 1 TCC in der penilen Urethra</li> </ul>
1	Testikuläres Karzinom
1	Gleichzeitig andere Malignität (Leukämie), systemische Chemotherapie
3	Karzinom im Stadium T>T1 in der Vorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2 in prostaticher Urethra</li> <li>• T2G3 bei Therapiebeginn. Therapieabbruch nach einer Behandlung.</li> <li>• T2 ein Jahr vor Therapiebeginn</li> </ul>
4	Progression zu T2 zu Beginn oder im Laufe der Therapie
1	Patient erhielt Doxorubicin anstatt MMC
4	Abbruch der Therapie vor Beendigung des Initialzyklus <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 1 Therapiesitzung: 3 Patienten</li> <li>• Nach 3 Therapiesitzungen: 1 Patient</li> </ul>
1	Abbruch der Behandlung nach 3 Therapiesitzungen aufgrund einer allergischen Reaktion. Keine Verlaufsdaten vorhanden.
1	Inkomplette Behandlung aufgrund mangelnder Compliance des Patienten
1	Kein initiales Tumorstadium dokumentiert
1	Keine Verlaufsdaten vorhanden

**Tabelle 33: Geschlechter- und Altersverteilung**

	Total	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Altersmedian (Jahre)	Umfang (Jahre)
Anzahl	74	66.3	68.0	39 - 84
Männer	58 (78.4%)	66.7	69.0	39 - 84
Frauen	16 (21.6%)	64.9	65.5	39 - 77

Bei 13 Patienten wurde das Rezidiv- und Progressionsrisiko als mittelgradig und bei 61 Patienten als hochgradig eingestuft. Während bei 25 Patienten die Erstdiagnose gestellt wurde, hatten 49 Patienten ein Rezidiv erlitten. Die durchschnittliche Anzahl der Rezidive vor Therapiebeginn lag bei 2,4 mit einem Median von zwei und einem Umfang von eins bis sieben.

**Tabelle 34: Rezidivklassifikation**

Rezidivhistorie	Schnell rezidivierend	Rezidivierend	Erstereignis
Anzahl	16	33	25

Alle Patienten mit Erstdiagnose waren G2 oder höher klassifiziert. Bezüglich der Patienten mit Rezidiv hatten abgesehen von sechs Patienten -diagnostiziert mit einfachem TaG1- alle anderen Patienten T1 oder *High Grade*.

**Tabelle 35: Histopathologische Charakteristika**

Ereignis	T-Stadium	G1	G2	G3	Cis*	Gesamt
Erstes Tumoreignis	Ta		4 (1)	4 (3)		8 (4)
	T1		4 (2)	11 (5)		15 (7)
	Cis				2	2
	Gesamt		8 (3)	15 (8)	2	25 (11)

Rezidiv	Ta	9 (3)	11 (2)	11 (8)		31 (13)
	T1		2 (1)	4 (3)		6 (4)
	Cis				12	12
	Gesamt	9 (3)	13 (3)	15 (11)	12	49 (17)

Ereignis	T-Stadium	G1	G2	G3	Cis*	Gesamt
Alle in die Effektivitätsanalyse eingeschlossenen Patienten	Ta	9 (3)	15 (3)	15 (11)		39 (17)
	T1		6 (3)	15 (8)		21 (11)
	Cis				14	14
	Gesamt	9 (3)	21 (6)	30 (19)	14	74 (28)

\*In Klammern steht Cis begleitend zu einem soliden Tumor.

Wie aus Tabelle 35 ersichtlich ist, hatte die Hälfte der Patienten ein Carcinoma in situ oder ein zu einem soliden Tumor begleitendes Cis. Diese Konstellation war in jeder einzelnen Untergruppe, sowie im Gesamtkollektiv präsent.

**Tabelle 36: Vorbehandlungen**

Therapieart	Anzahl
BCG	19 (25,7%)
MMC	17 (23.0%)
Doxorubicin	1
Gemcitabine & Cisplatin	1
HTC	2
Gesamtzahl der vorthera-pierten Patienten*	29 (39.2%)
Patienten mit Ersttherapie	45 (60.8%)

\*Summe kann abweichen, da manche Patienten mehr als eine Therapieart erhalten hatten.

**Tabelle 37: Art des BCG-Versagens**

Gesamt	Refraktär	Resistent	Intolerant	Frührezidiv	mittleres Rezidiv	Spätrezidiv
19	8	2	4	2	2	1

### 5.2.3 onkologisches Ergebnis der Effizienzanalyse

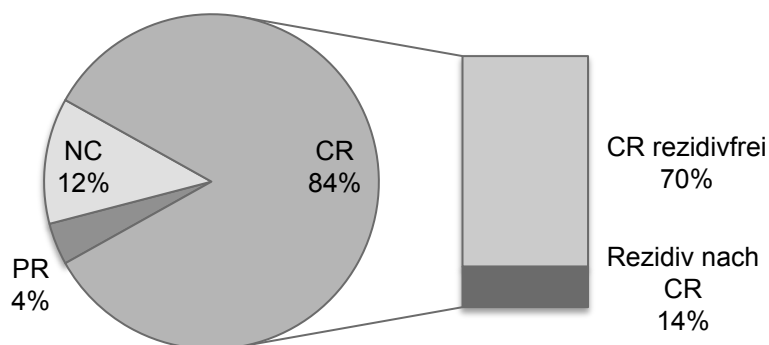
Bei 62 Patienten (83,8%) konnte durch die Behandlung eine Vollremission erreicht werden. Kriterium hierfür war, dass bei den endoskopischen und bioptischen Kontrollen während und direkt nach der Therapie kein Residualtumor nachgewiesen wurde. Die mittlere Behandlungsdauer bis zur Vollremission betrug 2,4 Monate. Bei drei Patienten (4,1%) wurde eine partielle Remission ermittelt und bei neun Patienten (12,1%) konnte keine Verringerung der Tumorlast erreicht werden. Die durchschnittliche Nachsorgezeit der gesamten Kohorte unabhängig vom onkologischen Ergebnis

betrug 23,6 Monate mit einem Median von 14,4 Monaten und einem Umfang von 1,7 Monaten bis 11,8 Jahren. Von den Patienten mit Vollremission blieben 52 (70,3%) bis zur statistischen Auswertung der Studie rezidivfrei, wobei die durchschnittliche Beobachtungszeit bei 28 Monaten (Median 18,9 Monate) lag. Bei zehn Patienten wurde jedoch im Laufe der Nachsorgeuntersuchungen ein erneutes Harnblasenkarzinom festgestellt. Die Rezidive traten zwischen dem dritten und 20. Monat auf, wobei sich die durchschnittliche Zeit bis zum Nachweis des Rezidives auf zwölf Monate mit einem Median von 12,7 Monaten belief (siehe Tab. 39). Allerdings waren 90% der Rezidive initial als „hochrisiko“ eingestuft worden. Bei zwei der betroffenen Patienten war vor Therapiebeginn ein schnell rezidivierender Tumor, bei vier ein sekundäres Cis und bei zwei weiteren ein alleiniges Carcinoma in situ diagnostiziert worden. Der pathologische Status der Rezidivtumore ist in Tabelle 38 dargestellt.

**Tabelle 38: Histopathologischer Status der Rezidivtumore**

	G1	G2	G3	Gx	Cis	Gesamt
Ta	4		1 (1)			5 (1)
T1						
T>1				4		4
Cis					1	1
Gesamt	4		1 (1)	4	1	10

**Abbildung 15: Graphische Darstellung des onkologischen Resultats**



Bei einem Patienten entwickelten sich in kurzen Abständen PUNLMP-Tumore. Unter der Annahme, dass die Entstehung von frühen Rezidivtumoren mit niedrigem malignem Potential sehr ungewöhnlich für das NMIBC ist, wurde eine ausführliche Suche nach einer unbekannten anderen primären Neoplasie durchgeführt. Hierbei wurde ein urothelialer Tumor der oberen harnableitenden Wege gesichert. Dieser wurde als Ursprung für per continuitatem entstandene Karzinomableger in der Harnblase ange-

sehen. Als Konsequenz wurde daraufhin der Ureter reseziert. In der Folge hatte der Patient bis zum Studienende keine neuen Rezidive.

Im Verlauf der Studie kam es bei elf Patienten (14,9%) zu einer Stadienprogression. Hierunter waren vier Patienten mit initialer Vollremission. Bei diesen Patienten wurde durch die histopathologische Untersuchung von Kontrollbiopsien bei einem späteren Rezidiv ein T-Stadium >T1 nachgewiesen. Bei drei Patienten (4,1%) nahm die Erkrankung zusätzlich einen metastatischen Verlauf. Einen Sonderfall stellte dabei ein Patient dar, bei dem zwar Lungen-, Leber-, und Knochenmetastasen nachgewiesen wurden, die Harnblase jedoch ohne Tumorrezidiv blieb.

Bei insgesamt zehn Patienten (13,5%) wurde eine Zystektomie durchgeführt. Der Grund hierfür war in sechs Fällen eine Stadienprogression, in einem Fall eine partielle und in zwei Fällen keine Remission bei persistierendem Cis. Bei einem weiteren Patienten trat ein Carcinoma in situ sieben Monate nach Therapieende auf. Das T-Stadium von zwei Patienten mit Progression, bei denen ein Organerhalt im Verlauf nicht möglich war, scheint initial zu niedrig eingestuft gewesen zu sein. Bei einem dieser Patienten erfolgte die Zystektomie bereits nach der vierten Therapiesitzung. Bei dem zweiten Patienten wurde bei der ersten Zystoskopie nach Beendigung des Induktionszyklus ein Tumor nachgewiesen und die Harnblase daraufhin entfernt. Anhand der histopathologischen Untersuchungen der Resektate wurden beide Karzinome anschließend als T2G3 klassifiziert. Die Harnblasenerhaltungsrate beläuft sich somit auf insgesamt 86,5% (64 von 74 Patienten).

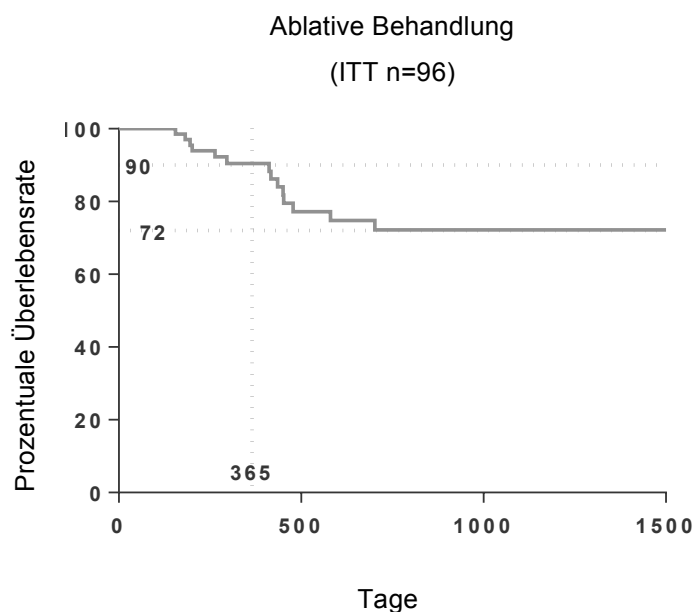
**Tabelle 39: Onkologisches Resultat und Langzeitergebnisse**

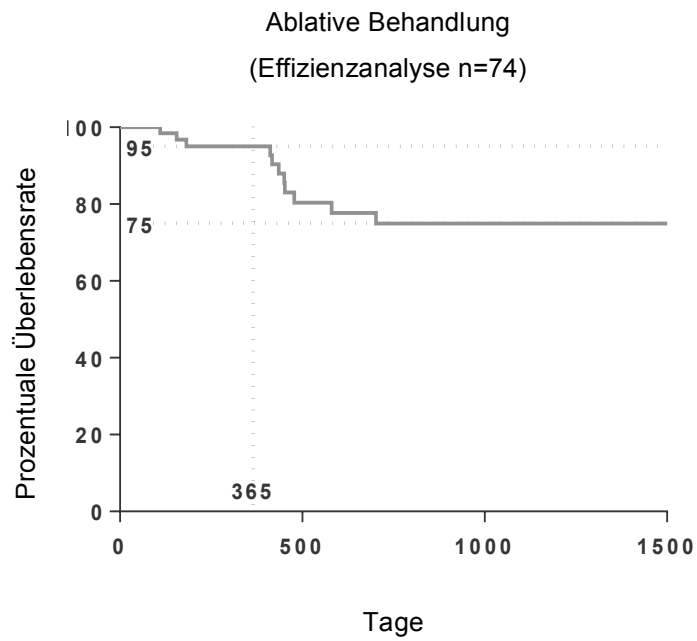
Intervall	Patienten (n)	Durchschnittliche Zeit (M)	Median (M)	Umfang
FU, alle Patienten	74	23.6	14.4	1.7 M-11.8 J
Beginn der Therapie bis CR	62 (83.8%)	2.4	2.4	0.8 M-7.0 M
FU CR ohne Rezidiv	52 (70.3%)	28.0	18.9	1.7 M-11.8 J
Rezidiv nach CR	10 (13,5%)	12.0	12.7	3.1 M-20.1 M
FU bis zur Zystektomie für alle CR	5 (8,1%)	12.1*	13.8*	6.1M-14.5 M*
FU bis Zystektomie für nicht-CR	5 (41.7%)	8.4	3.7	2.1 M-27.1 M

n = Anzahl der Patienten, M = Monat, J = Jahre, FU = Follow-Up = Nachsorgezeit

\* Diese statistischen Werte beziehen sich auf nur vier Patienten mit Rezidiv bei nachgewiesener Vollremission. Die 5. Zystektomie erfolgte erst nach der statistischen Auswertung.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die *Intention-to-treat*-Gruppe der ablativen Therapie zeigte ein rezidivfreies Überleben von 90% nach einem- und 72% nach fünf Jahren. Bei den in die Effizienzanalyse eingeschlossenen Patienten lag das rezidivfreie Überleben bei 95% nach einem- und 75% nach fünf Jahren.

**Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der ITT-Analyse**

**Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Effizienzanalyse**

## 6. Nebenwirkungen und Sicherheitsanalyse

In der Beurteilung der Nebenwirkungen und Toxizität wurden alle Patienten der ITT-Analyse berücksichtigt. Für 138 Patienten und insgesamt 1443 Behandlungssitzungen lagen Informationen zu Nebenwirkungen und Komplikationen vor. Bei 52 Patienten (37,7%) und insgesamt 587 Behandlungsterminen (40,7%) traten keine Nebenwirkungen auf. Lediglich ein Patient (0,67%) brach aufgrund einer allergischen Hautreaktion frühzeitig vor Beendigung des Initialzyklus die Behandlung ab.

Aus Tabelle 40 und Abbildung 18 gehen die absoluten, sowie prozentualen Häufigkeiten für das Auftreten von Nebenwirkungen, sowie deren Ausprägungsgrad hervor. Tabelle 41 und Abbildung 19 stellen demgegenüber den Bedarf der medizinischen Intervention bei Auftreten von Nebenwirkungen in Prozent dar.

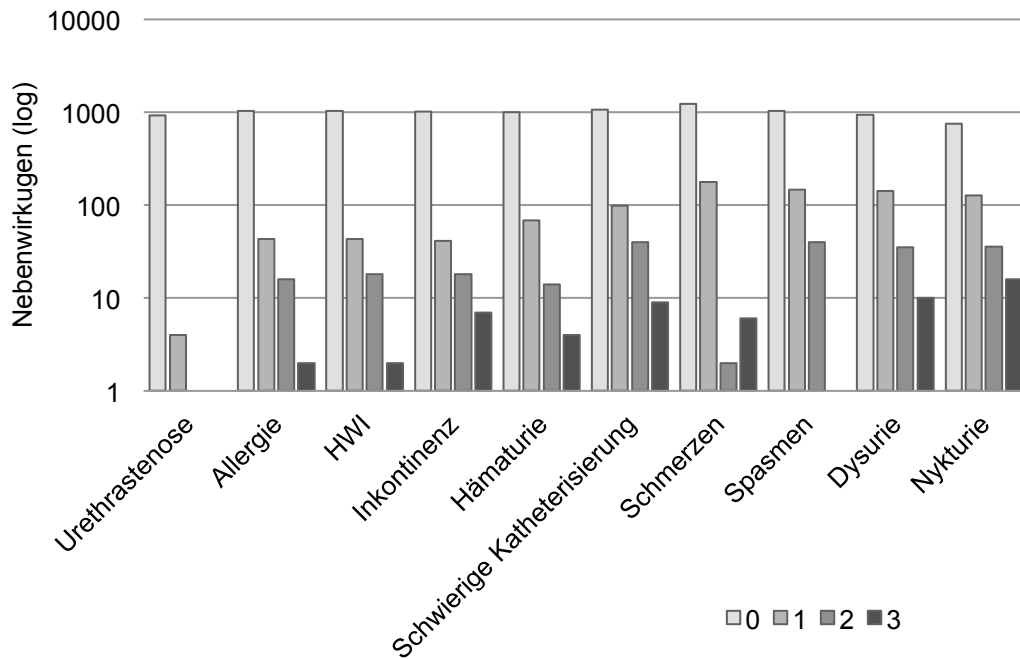
**Tabelle 40: Absolute Häufigkeiten der Nebenwirkungen**

Symptome	0	1	2	3
Nykturie	748	127	36	16
Dysurie	940	143	35	10
Spasmen	1035	146	40	1
Schmerzen	1227	177	2	6
Schwierige Katheterisierung	1068	99	40	9
Hämaturie	1011	69	14	4
Inkontinenz	1021	41	18	7
HWI	1039	43	18	2
Allergie	1040	43	16	2
Urethrastenose	926	4	0	0

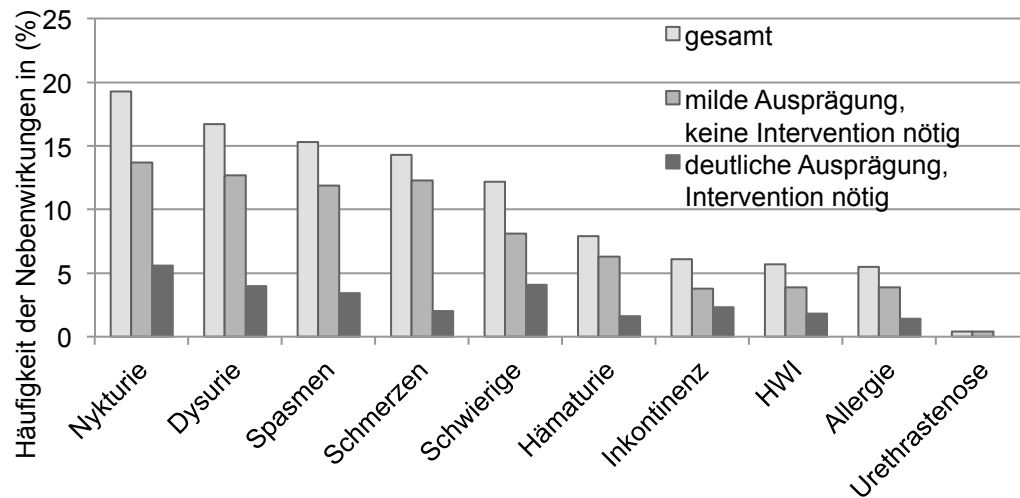


**Abbildung 18: Intensitätsgrad der Nebenwirkungen**

Bezogen auf alle Behandlungstermine in logarithmischer Auftragung

**Tabelle 41: prozentuale Häufigkeit der Nebenwirkungen und Intervention**

	Gesamt (%)	milde Ausprägung, keine Intervention nötig (%)	deutliche Ausprägung, Intervention nötig (%)
Nykturie	19,3	13,7	5,6
Dysurie	16,7	12,7	4
Spasmen	15,3	11,9	3,4
Schmerzen	14,3	12,3	2
Schwierige Katheterisierung	12,2	8,1	4,1
Hämaturie	7,9	6,3	1,6
Inkontinenz	6,1	3,8	2,3
HWI	5,7	3,9	1,8
Allergie	5,3	3,9	1,4
Urethrastranose	0,4	0,4	0

**Abbildung 19: Nebenwirkungen und Notwendigkeit einer Intervention**

Das Phänomen der Kolliquationsnekrose an der Hinterwand der Harnblase im Verlauf der Hyperthermiechemotherapiesitzungen war zu 100% zu beobachten. Es zeigte zwar eine unterschiedlich intensive Ausprägung, war aber bei jedem Patienten posttherapeutisch nachweisbar. Wichtig ist hierbei, dass diese Veränderungen innerhalb von zwei bis drei Monaten vollständig abheilten und die Harnblasenschleimhaut ad integrum zum Bild eines reizlosen, normalen Urothels zurückkehrte. Eine therapeutische Konsequenz war in keinem Fall daraus erwachsen. Phänomenologisch berichteten die Patienten über Partikelabgang bei der Miktion. Es handelt sich dabei um Fibrinbeläge, die sich von der Harnblasenwand im Verlauf der Abheilung abgestoßen haben. Subjektive Symptome entstanden dadurch nicht. Aus diesem Grund wurde dieses Phänomen gesondert zum Ende der Nebenwirkungsanalyse dargestellt.

## IV. Diskussion

### 7. Die Rolle der Hyperthermiechemotherapie bei der Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Die Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms stellt den behandelnden Arzt vor eine spezielle Aufgabe. Denn trotz suffizienter Primärtherapie durch transurethrale Resektion und dadurch möglicher Tumorfreiheit tritt in bis zu 78% der Fälle innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv auf. In der gleichen Zeit erleiden bis zu 45% der Patienten eine Krankheitsprogression zu einem muskelinvasiven Karzinom.<sup>100</sup> Moskowitz et al. gehen deshalb sogar soweit, das NMIBC als inkurable Erkrankung zu bezeichnen.<sup>71</sup> Ferner besteht die Problematik in einer deutlich verschlechterten Prognose bei einem Tumorstadium  $\geq T2$ . So liegt die fünf-Jahres-Überlebensrate bei oberflächlichen Neoplasien bei über 80%, während sie bei muskelinvasiven Karzinomen abhängig vom Stadium nur noch 19-43% beträgt.<sup>103</sup> Eine konservative Therapieführung bei NMIBCs kann zu einem Progress und daher potentiell zum Tod durch die Erkrankung führen. An der stadienabhängigen Prognose der Erkrankung zeigt sich die Relevanz einer effektiven adäquaten Therapie. In Hinblick auf die gleichzeitig hohe Inzidenz (vierthäufigster Tumor der männlichen Bevölkerung in der westlichen Welt) und steigender Prävalenz in den vergangenen Jahren kommt der richtigen Therapie eine zusätzliche Brisanz zu.<sup>89</sup>

Neben dieser Situation besteht beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom eine weitere Besonderheit: Es wird davon ausgegangen, dass bei der transurethralen Diagnostik trotz Gewebeentnahme ein gewisser Anteil der muskelinvasiven Tumore nicht erkannt, sondern fälschlich als oberflächlich klassifiziert wird. Herr et al. und Dutta et al. beschreiben eine solche *Understaging*-Rate von 14-20%.<sup>29,49</sup> Für T1G3-Fälle ermittelten Fritsche et al. eine sogar noch höhere Rate an primär unterschätzten Karzinomen: In dieser internationalen Kohortenanalyse von Zystektomie-Zentren (n=1136) wurde in der Hälfte aller Fälle bei der pathologischen Beurteilung des Zystektomiepräparats der Tumor als  $T \geq 2$  klassifiziert.<sup>32</sup> Dieses Ergebnis suggeriert eine übermäßig schlechte Sensitivität der TUR-B und führt dazu, dass die Autoren zugunsten einer Frühzystektomie bei T1G3-Tumoren argumentieren. Diese These sollte allerdings nur unter Vorbehalt angenommen werden. Die Aussagekraft der Studie wird durch Faktoren wie den retrospektiven Charakter der Datenerhebung, sowie die lange Zeitspanne von

1979-2008 limitiert. Letztlich wurde der Diagnose- und Therapiealgorithmus mit der Zeit weiterentwickelt (siehe Kap. 1.5). Eine Nachresektion mit dem Ziel die Genauigkeit des *Stagings* zu verbessern und muskelinvasive Tumore dadurch besser zu detektieren wurde in der Publikation nicht berücksichtigt. Die Re-TUR-B ist nach dem heutigen Stand bei Hochrisiko-Fällen, wie T1 zwingend erforderlich und entsprechend in den Leitlinien verankert.<sup>4</sup> Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Treffsicherheit der TUR-B seit der Datensammlung von Fritsche et al. deutlich verbessert wurde. Trotzdem bleibt der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Fehler als methodisches Problem des TCC bestehen. Durch neuere und präzisere Diagnoseverfahren wie die PDD kann zwar versucht werden solche Fehler zu minimieren, komplett vermeidbar sind sie allerdings nicht.

## 7.1 Bewertung der Ergebnisse

Durch den multizentrischen Studienaufbau konnte eine ausreichende Zahl von Patienten rekrutiert werden, die repräsentativ für die deutsche Bevölkerung stehen. Ferner wurde dadurch eine Verzerrung der Ergebnisse, die durch regionale Unterschiede der Patienten und geringfügig abweichende Therapieverfahren der Zentren untereinander entstehen kann, minimiert.

Betrachtet man die Ergebnisse der Studie allerdings kritisch, so fällt auf, dass bis 2008 eine geringfügige Inkonsistenz der Therapieschemata in den einzelnen Zentren bestand. So erfolgten in Gießen und Bonn beim prophylaktischen Protokoll sechs wöchentliche Behandlungen, während in München acht durchgeführt wurden. In allen drei Zentren war jedoch das weitere Vorgehen sowie die MMC-Dosis und Applikationsart gleich. Auch wurde in allen Zentren ein Erhaltungszyklus nach gleichem Schema durchgeführt. In Hinblick auf die ablativ Therapie fallen ebenfalls Unterschiede zwischen den Behandlungsprotokollen der Zentren auf. In München wurde nach vier Instillationen eine Zystoskopie zur Beurteilung des unmittelbaren Therapieerfolgs durchgeführt und bei Patienten mit partieller- oder Vollremission daraufhin der Induktionszyklus mit weiteren vier Behandlungen fortgesetzt. Demgegenüber erhielten in Gießen alle Patienten direkt acht Instillationen, bevor eine Kontroll-TUR-B erfolgte. In Bonn wurde je nach Risikoprofil des Patienten entweder die „Münchener“- oder die „Gießener“- Variante angewandt. Diese Unterschiede beruhen darauf, dass nach der Einführung der Hyperthermiechemotherapie in Deutschland zunächst das optimale Behandlungsschema Objekt der damaligen Forschung war. Die optimale Frequenz und Anzahl der Sitzungen war deshalb noch unbekannt. Ab 2008 wurde eine Standardisierung einge-

führt, welche die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten sollte. Die adjuvante Therapie wurde ab diesem Zeitpunkt einheitlich mit sechs Induktionsbehandlungen durchgeführt. An diese schloss sich im 3. Monat eine Zystoskopie an. In der ablativen Gruppe wurden acht Induktionsbehandlungen durchgeführt. Drei Wochen nach Beendigung des Induktionszyklus erfolgte eine transurethrale Eradikationskontrolle mit Gewebeentnahme zur Klassifikation des primären Ergebnisses. Bei nachgewiesener Vollremission wurde daraufhin die Erhaltungsphase mit sechs Behandlungen in einem Abstand von jeweils sechs Wochen eingeleitet. Wie aus der Literatur hervorgeht ist die Anzahl der Therapiesitzungen für den Behandlungserfolg entscheidend. Colombo et al. ermittelten eine signifikant geringere Rezidivrate nach Komplettierung der Therapie mit zwölf Sitzungen im Vergleich zu Patienten mit weniger als zwölf Behandlungen ( $p = 0,001$ ).<sup>21</sup> Diese Ergebnisse wurden von Nativ et al. validiert, die eine signifikant höhere Rezidivrate beschrieben, wenn weniger als zehn Behandlungen erfolgten waren (61% vs. 39%;  $p = 0,01$ ). Die Autoren betonen an dieser Stelle die Notwendigkeit der Durchführung eines Erhaltungszyklus.<sup>78</sup> Trotz der geringen Abweichungen bezüglich des Studienprotokolls der einzelnen behandelnden Zentren untereinander, lassen sich die Ergebnisse der deutschen HTC-Studiengruppe gut mit der Literatur vergleichen. Schließlich wurde bei allen Patienten eine Erhaltungsphase durchgeführt, wobei die Gesamtzahl der Behandlungen bei Komplettierung des Protokolls in keinem Therapiearm zwölf Sitzungen unterschritt. Entsprechend dem aktuellen Wissensstand kann man deshalb davon ausgehen, dass alle Patienten der Studie ausreichend lange und häufig behandelt wurden, damit die Therapie ihre volle Wirksamkeit entfalten konnte.

Weiterhin kritisch argumentieren lässt sich der Aspekt, dass vor Therapiebeginn nicht bei allen Patienten die Symptome des unteren Harntrakts (LUTS etc.) dokumentiert wurden. Man kann jedoch davon ausgehen, dass hier bei fehlender Dokumentation eine Beschwerdefreiheit des Patienten vorlag. Anderenfalls hätte der behandelnde Arzt bei bestehender Symptomatik einen entsprechenden Verweis in der Dokumentation hinterlassen. Unter dieser Annahme ist der Vergleich der prä- und posttherapeutischen symptomatischen Situation möglich und erlaubt daher Rückschlüsse auf die durch die Behandlung verursachten Nebenwirkungen.

Auch das Risikoberechnungssystem, auf dessen Ergebnis (IMR vs. HR) basierend die Patienten den Therapiearmen zugeteilt wurden, sollte an dieser Stelle beleuchtet werden. Nach der Entwicklung des EORTC-Kalkulators wurde dessen prädiktive Aussagekraft reevaluiert.<sup>7,31</sup> Der spanische CUETO (*Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico*) erarbeitete dabei ein eigenes Bewertungssystem, unter

dessen Verwendung das kalkulierte Rezidivrisiko bei gleicher Ausgangssituation geringer als mit der EORTC-Tabelle ausfällt.<sup>31</sup> Dies liegt darin begründet, dass seit der Einführung des EORTC-Systems neue Therapiestandards mit verbesserter Effektivität bestehen. Demgegenüber basiert das CUETO-Bewertungssystem auf der Auswertung von Patientendaten die entsprechend den aktualisierten Leitlinien -einschließlich Re-TUR-B, Frühinstillation und BCG- behandelt wurden. Dabei waren nur BCG-therapierte Patienten berücksichtigt worden, welche in den EORTC-Studien wiederum nur zu einem geringen Anteil vertreten waren. Drei unabhängige Studiengruppen überprüften den EORTC- und CUETO-Kalkulator außerdem bezüglich ihrer Übertragbarkeit auf andere Patientenpopulationen. Sie stellten dabei fest, dass die Kalkulatoren das Rezidiv- und zu gewissen Anteilen auch Progressionsrisiko als zu hoch einstufen. Diese Aussage begründet sich darin, dass in den Reevaluationskohorten eine niedrigere Rezidivrate vorlag, als mit den Berechnungswerkzeugen anhand der initialen Tumorcharakteristika ermittelt worden war.<sup>10,114,119</sup> In Zusammenschau dieser Studien lässt sich schlussfolgern, dass das Rezidivrisiko durch die EORTC-Berechnung als zu hoch eingeschätzt wird. Übertragen auf die, dieser Arbeit zugrundeliegende Studiengruppe, kann auch hier von einem niedrigeren wahren Risiko, bzw. einer niedrigeren Rezidiv- und Progressionsrate ausgegangen werden als ursprünglich berechnet. Der Vergleich der Ergebnisse der deutschen HTC-Studie mit der durch den Kalkulator errechneten Rate und deren Reduzierung durch die Therapie muss aus diesem Grund kritisch bewertet werden.

Die Ergebnisse der Studie, auf der diese Arbeit basiert, wurden auf zwei Arten ausgewertet. In die *Intention-to-treat*-Analyse wurden alle Patienten inklusive der Therapieabbrecher eingeschlossen. Außerdem wurden einige Patienten behandelt, obwohl sie die Indikationen nicht strikt erfüllten. Dies war beispielsweise bei Patienten der Fall, die einen histologisch gesicherten Tumor im Stadium  $\geq T2$  hatten, aber nicht zystektomiert werden konnten oder wollten. Auch sie wurden in der ITT-Analyse berücksichtigt. Zusätzlich wurde eine Wirksamkeitsanalyse mit strengen zuvor definierten Einschlusskriterien durchgeführt. Durch eine weitestgehende Standardisierung sollte hier die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur ermöglicht werden. Die folgende vergleichende Diskussion der Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien erfolgt für die Gruppe der Wirksamkeitsanalyse.

## 7.2 Adjuvante Therapie

Bei Tumoren mit intermediärem Risiko steht aufgrund einer relativ niedrigen Progressionsrate von 17% nach fünf Jahren besonders die hohe Rezidivrate im Vordergrund.<sup>100</sup> Das Ziel der adjuvanten Therapie beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom besteht deshalb primär darin, dem Wiederauftreten des Tumors nach vollständiger Eradikation entgegenzuwirken. Dies erfolgt im Sinne einer Rezidivprophylaxe.

### 7.2.1 Rezidivrate

Die mit dem EORTC-Risikokalkulator berechnete Rezidivwahrscheinlichkeit beträgt trotz adjuvanter Therapie nach zwei Jahren 51% für Tumore mit mittlerem- und 71% für Tumore mit hohem Risiko.<sup>100</sup> Die Ergebnisse der deutschen HTC-Studie fallen deutlich geringer aus. Schließlich blieben 75% der Patienten (36 von 48) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einem Median von 34 Monaten tumorfrei. Auch die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zeigt einen markanten Unterschied zur EORTC-errechneten Rezidivrate. Diese lag in der deutschen Studie nach einem, sowie nach fünf Jahren deutlich unter der EORTC-Kalkulation (siehe Tab. 42). Obwohl die CUETO-Tabelle das Rezidivrisiko geringer bewertet als die EORTC-Berechnung, liegt es abhängig vom Risikoprofil nach fünf Jahren bei bis zu 68% und damit ebenfalls wesentlich über dem der deutschen Gruppe (siehe Tab. 42).<sup>31</sup>

**Tabelle 42: Vergleich der errechneten prozentualen Rezidivraten mit dem Ergebnis der deutschen HTC-Studiengruppe**

Rezidivrate	Deutsche HTC	EORTC <sup>100</sup>		CUETO <sup>31</sup>	
	Gesamt*	IMR	HR	5-9**	>10**
Nach 1 Jahr (%)	6	38	61	12-25	42
Nach 5 Jahren (%)	28	62	78	36-48	68

\*gemischte Gruppe: 62,5% IMR; 37,5% HR

\*\* Errechneter Gesamtwert: Werte zwischen 0-16 möglich

Diese Ergebnisse indizieren einen Netto-Vorteil der kombinierten Therapie bezüglich der Rezidivprävention bei Patienten mit intermediärem Risiko gegenüber den etablierten Standardtherapieverfahren, mit denen die Patienten der EORTC-Studien behandelt wurden. Entsprechend den Therapieleitlinien für IMR handelt es sich hierbei haupt-

sächlich um die intravesikale Kaltinstillation von Chemotherapeutika. Allerdings sollte bedacht werden, dass, wie bereits erläutert, das Risiko mit der EORTC-Berechnung überschätzt wird.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Colombo et al. in einer prospektiven multizentrischen randomisierten Studie, in der sie eine Rezidivrate von 17% nach zwei Jahren (6 von 35) ermittelten.<sup>21</sup> Da die Publikation aus der Zeit vor der Einführung des EORTC-Berechnungssystems stammt, wurde hier allerdings nicht in Risikogruppen eingeteilt. Die Autoren beschreiben jedoch eine BCG-Vorbehandlung bei 43% der Patienten. Es handelt sich hierbei also wie in der vorliegenden Studie um eine Patientengruppe mit gemischtem Risikoprofil. Auch die Langzeitauswertung der gleichen Studie ergab eine Rezidivrate von nur 40% nach einem Median von 90 Monaten.<sup>25</sup> Van der Heijden et al. kamen zu übereinstimmenden Ergebnissen: Von 90 behandelten Patienten war nach 18 Monaten bei 16% der Patienten ein Rezidiv aufgetreten.<sup>111</sup> Die Kaplan-Meier-ermittelte Rezidivrate lag dabei nach einem Jahr bei 14% und nach zwei Jahren bei 25%. Diese im Vergleich zur deutschen Kohorte geringfügig höhere Rezidivrate lässt sich durch eine ungünstigere Verteilung des prätherapeutischen Risikoprofils erklären. Hier waren 53 Patienten (59%) als HR und 37 Patienten (41%) als IMR eingestuft worden. In der deutschen Studie lag das Verhältnis umgekehrt mit 30 IMR- (62,5%) zu 18 HR-Patienten (37,5%). Gleichmaßen behandelten Moskovitz et al. eine Patientengruppe mit gemischter, aber ungünstiger Risikoverteilung.<sup>71</sup> In Übereinstimmung mit der prognostisch schlechteren Ausgangslage traten hier im Verlauf der Nachsorgezeit mehr Rezidive in kürzerem Abstand auf. Die Kaplan-Meier-geschätzte Rezidivrate lag dabei nach zwei Jahren bei 33% (siehe Tab. 43).

**Tabelle 43: Vergleich der Ergebnisse von Studien mit gemischter Risikoverteilung**

Studie	Deutsche HTC-Gruppe	V.d. Heiden 2004 <sup>111</sup>	Moskovitz 2012 <sup>71</sup>
n	48	90	64
IMR (%)	62,5	41,1	28,8
HR (%)	37,5	58,9	71,2
Rezidivrate (%)	25	15,60	28
Median Nachsorge	37 Monate	18 Monate	23 Monate
KM 1 Jahr (%)	6	14	k.A.
KM 2 Jahre (%)	k.A.	25	33
KM 5 Jahre (%)	28	k.A.	k.A.

k.A. = keine Angaben

KM = Kaplan-Meier-Rezidivrate



Die patientenstärkste Studie, welche die Wirksamkeit des kombinierten Regimes in adjuvanter Indikation bei NMIBC evaluieren soll, stellt das „*Lombardia Synergo Project*“ mit einem Patientenkollektiv von 240 dar.<sup>101</sup> Leider wurden zum aktuellen Zeitpunkt noch keine endgültigen Ergebnisse publiziert. In einer Lammers et al. bereits im September 2010 vorliegenden Zwischenanalyse betrug die krankheitsfreie Überlebensrate nach zwei Jahren ebenfalls 70%.<sup>64</sup> In Ermangelung spezifischer Informationen bezüglich der Patientencharakteristika und des Studiendesigns ist eine Interpretation dieses Ergebnisses, sowie der Vergleich mit der deutschen Studie allerdings nicht möglich.

In Studien mit homogen hohem Risikoniveau waren die Rezidivraten, übereinstimmend mit der vorangegangenen EORTC-Berechnung, deutlich höher. In vier solcher Studien, in denen Patienten mit hohem Risiko<sup>37</sup>, T1G3-Tumoren<sup>43</sup>, Cis<sup>116</sup> oder BCG-Therapieversagen<sup>115</sup> nach prophylaktischer Therapiestrategie behandelt wurden, lagen die Rezidivraten bei 33 bis 49% nach maximal zwei Jahren Beobachtungszeit.

**Tabelle 44: Ergebnisvergleich für Patientenkohorten mit hohem Risiko**

Studiengruppe	n	Risikogruppe	Rezidivrate (%)	Follow-Up (Median in Monaten)
Gofrit et al. 2004 <sup>37</sup>	24	Hohes Risiko	37,5	15,2
Halachmi et al. 2009 <sup>43</sup>	56	T1G3	33	9
Witjes et al. 2009 <sup>116*</sup>	33	Cis	49	24
Volpe et al. 2012 <sup>115</sup>	16	Hohes Risiko + BCG- oder IVC-Nonresponder	56	14

\* Bei dieser Studie wurde das prophylaktische mit dem ablativen Therapieschema verglichen. Das ablativische Protokoll wurde bei Patienten mit hoher Cis-Tumorlast oder begleitendem papillärem Tumor verwendet. Da keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Therapiegruppen beobachtet wurden, erfolgte die Auswertung für alle Patienten gemeinsam.

Nativ et al. behandelten 111 Patienten mit papillärem Tumor und BCG-Therapieversagen nach adjuvanter Protokoll über einen medianen Zeitraum von 16 Monaten.<sup>78</sup> Die krankheitsfreie Überlebensrate betrug dabei nach einem Jahr 85% und nach zwei Jahren nur noch 56%. Von den 105 auswertbaren Patienten erfuhren zusätzlich drei (3%) eine Krankheitsprogression zu MIBC. Der Einfluss einer misslungenen Vortherapie konnte von Halachmi et al. in einer multizentrischen retrospektiven Studie an 56 Patienten mit T1G3-Tumoren bestätigt werden.<sup>43</sup> Sie ermittelten eine Kaplan-Meier-Rezidivrate von 51% nach zwei Jahren für die Untergruppe mit Vortherapie im Vergleich zu 43% für die gesamte Kohorte. In dieser Studie bestand auch die

mit 8% höchste Progressionsrate unter allen Studiengruppen die nach adjuvantem Therapieregime behandelten. Auch Van der Heiden et al. führten eine differenzierte Analyse von Patienten mit BCG-Vorthherapie, im Vergleich zur gesamten Kohorte mit multifokalen oder rezidivierenden Tumoren durch.<sup>111</sup> Die Rezidivrate lag bei 23% vs. 14% nach einem Jahr und 41% vs. 25% nach zwei Jahren. Colombo et al. untermauerten diese Aussagen in einem 2013 publizierten Review. Die Autoren stellten fest, dass Karzinome mit therapierefraktärer Historie vor HTC eine weit schlechtere Prognose hatten, als solche die für ein Erstereignis behandelt wurden.<sup>23</sup> In Zusammenschau der Ergebnisse der genannten Studien zur adjuvanten HTC-Behandlung bei Hochrisikosituation lässt sich erkennen, dass bei ca. 50% der Patienten innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv auftrat. Im Umkehrschluss verdeutlicht dies jedoch, dass der Hälfte der Patienten durch die nicht leitlinienkonforme Therapie nach zwei Jahren ein rezidivfreies Überleben ermöglicht wurde.

Wichtig bei der Diskussion dieser Ergebnisse ist allerdings, dass Hochrisikosituationen und im Besonderen BCG-Therapieversagen, sowie Cis entsprechend der aktuellen Standardisierung des Therapieverfahrens die Indikation für das ablative Behandlungsprotokoll darstellen. In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurden die Patienten analog zu dieser Richtlinie den Studienarmen zugeteilt. Aus diesem Grund erfolgte bei Patienten mit hochgradigem Risiko zumeist die Behandlung nach neoadjuvantem Protokoll. Durch eine Intensivierung der Therapie mit höherer Instillationszahl und höherer Dosierung war diese somit an die spezielle Aggressivität der Erkrankung angepasst. Demgemäß fand sich in der adjuvanten Kohorte zwar ein gemischtes Risikoprofil, aber kein Patient mit primärem BCG-Therapieversagen im Sinne einer BCG-refraktären oder resistenten Neoplasie und nur drei Patienten mit einem Cis. Hier besteht folglich eine Diskrepanz bezüglich der Patientenselektion, respektive der Indikationsstellung zwischen der, dieser Arbeit zugrundeliegenden- und den letztgenannten Studien, welche sich in den ungünstiger ausfallenden Ergebnissen dieser Studien niederschlägt.<sup>37,43,78,115,116</sup>

Die Auswertung von Kaplan-Meier-Kurven zeigt, dass die meisten Rezidive des Harnblasenkarzinoms innerhalb der ersten zwei Jahre auftreten.<sup>31,100</sup> Folglich ist das Rezidivrisiko in dieser Zeit am höchsten und flacht anschließend ab. In der deutschen Studiengruppe lag der Median bis zum Rezidivnachweis bei zwei Jahren mit einer durchschnittlichen Zeit bis zur Diagnose von 29 Monaten. In HTC-Studien mit vergleichbarer Risikoausgangssituation liegt der Median bis zum Rezidivnachweis bei neun bis 13 Monaten.<sup>37,43,64,71,72</sup> Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben daher

Anlass zur Überprüfung der These, dass das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidives auf 24 Monate verlängert werden konnte.

### 7.2.2 Progressionsrate

Das adjuvante Behandlungskonzept der kombinierten Therapie kann als Alternative zur intravesikalen Kaltinstillation mit Chemotherapeutika bei NMIBC mit mittelgradigem Risiko gesehen werden. Aus diesem Grund scheint hier der Vergleich mit den Progressionswahrscheinlichkeiten der internationalen Risikobewertungssysteme für IMR sinnvoll. Sie wird für diese Gruppe durch die EORTC-Tabelle mit 5% nach einem und 8% nach zwei Jahren angegeben.<sup>100</sup> Laut der CUETO-Berechnung ergibt sich ein dazu äquivalentes Progressionsrisiko von 3-6% nach einem und 5-9% nach zwei Jahren.<sup>31</sup> Im Gegensatz dazu konnte die Progression zu MIBC in der prophylaktischen Gruppe der deutschen HTC-Studie weitestgehend vermieden werden. Lediglich bei einem Patienten der ITT-Analyse wurde im Verlauf eine Progression festgestellt. Bei diesem Patienten wurde bereits während der Erhaltungsphase ein Rezidiv nachgewiesen, dass zwei Monate später in einer palliativen Situation im Stadium T3G3 mündete. Die rückblickende Begutachtung des Falles ergab jedoch eine extrem erhöhte Risikosituation mit initialem T1G3-Tumor, sowie BCG- und MMC-Therapieversagen. Aufgrund dieser Ausgangssituation wäre bei dem Patienten, entsprechend den Bedingungen für die Indikationsstellung, das neoadjuvante Protokoll indiziert gewesen. Unter Berücksichtigung dieses Patienten beläuft sich die Progressionsrate der adjuvanten ITT-Kohorte auf insgesamt 2,1%. Trotzdem liegt sie weiterhin deutlich unter der nach EORTC und CUETO errechneten Rate. Unter den in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossenen Patienten trat allerdings keine Stadienprogression auf. Die Harnblasenerhaltungsrate beläuft sich hier also auf 100%. Dieses Ergebnis ist deckungsgleich mit drei anderen HTC-Studien, in denen ebenfalls keine Progression beobachtet wurde.<sup>37,72,111</sup> Demgegenüber fanden Nativ et al. bei 111 Patienten eine Progressionsrate von 3% nach einer medianen Nachsorgezeit von 16 Monaten.<sup>78</sup> Mit 8% (4 von 51) nach mittleren 24 Monaten deutlich häufiger wurde eine Progression von Halachmi et al. beobachtet.<sup>43</sup> Da in der Studie nur Patienten mit T1G3-Tumoren behandelt wurden, lässt sich diese hohe Rate auf die Aggressivität und allgemein schlechtere Prognose des T1G3-Karzinoms zurückführen. Insgesamt rangiert die Progressionsrate somit in allen bisherigen Studien zum adjuvanten Behandlungsprotokoll in einem Bereich von 0 bis 8%.<sup>21,25,37,43,71,72,78,111,115</sup> Colombo et al. deklarieren in einem aktuellen Review, dass die Progressraten in Studien mit adäquat langer Nachsorgezeit bei kombinierter

Therapie merklich geringer ausfielen als nach Chemo-Kaltinstillation, bei gleichzeitig hohen Organerhaltungsraten. Zudem könne eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Progression nachgewiesen werden.<sup>23</sup>

### 7.3 Ablative Therapie

Das neoadjuvante Therapieschema ist einzigartig, da intravesikale Behandlungen normalerweise nur durchgeführt werden, wenn die Harnblase von jeglichen sichtbaren Tumoren befreit ist. In manchen Fällen kann dieser Status allerdings nicht erreicht werden; sei es aufgrund einer enormen Tumorlast mit extensiver Ausdehnung, anatomischen Variationen oder besonderer intravesikaler Lage des Tumors mit limitierter Erreichbarkeit durch den Operateur. Der ablativ Effekt einer Kombination aus Chemotherapie und mikrowellenerzeugter Hyperthermie auf das NIMBC wurde von Colombo et al. anhand von Tumormarkerläsionen nachgewiesen.<sup>19,20</sup> Dabei wurde die Wirkung der Therapie auf in der Harnblase verbliebene Tumorareale untersucht. 16 von 19 therapieresistente Neoplasien konnten dabei soweit verkleinert werden, dass daraufhin eine transurethrale Resektion erfolgreich durchgeführt werden konnte. Mittels der anschließenden histopathologischen Beurteilung von Gewebeentnahmen wurde dabei in 47% der Fälle eine Vollremission festgestellt. Die Autoren stützen hierauf ihre Schlussfolgerung, dass trotz indizierter Zystektomie auch bei nichtresektablen Tumoren in 50% der Fälle durch die HTC eine Tumorfreiheit erreicht werden kann. Folglich könne somit die Harnblase bei der Hälfte der Patienten erhalten werden. Obwohl im weiteren Verlauf nach einer medianen Beobachtungszeit von 33 Monaten nur einer der neun Patienten mit initialer Vollremission rezidivfrei blieb, waren alle Rezidive anschließend mittels TUR-B organerhaltend zu entfernen.<sup>20</sup>

Neben der nicht möglichen Tumorfreiheit besteht mit Hochrisikotumoren eine weitere Indikation für den ablativen Behandlungsansatz. Aufgrund des aggressiven Charakters dieser Tumore, rezidivieren bereits 61% innerhalb des ersten Jahres. Im Verlauf von fünf Jahren bleiben letztlich weniger als ein Viertel der Betroffenen rezidivfrei, wobei es in der gleichen Zeit bei 45% der Patienten zu einer Stadienprogression kommt.<sup>100</sup> Diese deutliche Progressionstendenz des Tumors geht mit einer reduzierten krankheitsspezifischen Überlebensrate einher.<sup>103</sup> Entsprechend den Leitlinien kommt hier als potenteste intravesikale Therapie die Instillation mit dem atenuierten Tuberkelbakterium *Bacillus Calmette Guérin* zum Einsatz.<sup>4</sup> Obwohl BCG als effektivste Therapiemodalität gehandelt wird, kommt es nach der Behandlung weiterhin in 40-50% der T1-

Tumore innerhalb von fünf Jahren zu einem erneuten Harnblasenkarzinom.<sup>81</sup> Sind solche *High Grade* T1-Tumore mit einem Cis vergesellschaftet stellt dies laut EORTC-Analyse die prognostisch ungünstigste Situation dar. Hier liegt die Wahrscheinlichkeit für ein muskel-invasives Wachstum deutlich höher und beläuft sich auf 29% nach einem Jahr und 74% nach fünf Jahren.<sup>100</sup> Wie bereits erwähnt besteht neben dieser bereits unvorteilhaften Ausgangssituation zusätzlich die Gefahr, die Beschaffenheit und Eindringtiefe des Tumors in die Harnblasenwand zu unterschätzen (siehe Kap. 7). Bei der Planung der Therapiestrategie gilt es deshalb dieses Risiko zu bedenken. Aus den genannten Gründen ist die Diskussion über eine frühe Zystektomie bei T1G3 Tumoren mit rezidivierendem Verhalten oder einem Cis gerechtfertigt. Schrier et al. stellten zusätzlich fest, dass die Überlebensraten nach früher Zystektomie besser seien als nach Zystektomie im Progressfall.<sup>91</sup> Diese Hypothese wurde in einem systematischen Review über 19 Studien mit 3088 Patienten validiert.<sup>108</sup> Die krankheitsspezifische Überlebensrate lag bei Progression zu Muskelinvasion ausgehend von einem NMIBC bei 35%. Den Autoren zufolge sei diese Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit primär muskelinvasivem Tumor ohne vorrausgehendes NMIBC signifikant schlechter. Die relative Überlebensrate sei somit wesentlich geringer, wenn eine Progression auf dem Boden eines oberflächlichen Karzinoms auftrete. Auch Guzzo et al. stellten fest, dass die Prognose bei Progress nach misslungener Instillationstherapie schlechter sei als bei primär muskelinvasivem Tumor.<sup>41</sup> Unter Berücksichtigung dieser Argumentation liegt es nahe, dass die aktuellen internationalen Therapieleitlinien der EAU und AUA die Indikation zur frühen radikalen Zystektomie bei T1G3-Tumoren relativ großzügig stellen.<sup>4,45</sup> Da andererseits bis zu 70% der Tumore, die mit BCG behandelt werden nicht zu MIBC progredieren, spielt die Problematik der Übertherapie im Falle der Durchführung einer Zystektomie eine große Rolle.<sup>108</sup> Durch konsequente Behandlung entsprechend den internationalen Leitlinien kann bei etwa 50% der Patienten die Harnblase erhalten werden. Demzufolge würde man mit der Zystektomie die Hälfte der Patienten übertherapieren.<sup>56</sup>

Die Zystektomie ist ein großer chirurgischer Eingriff mit entsprechenden Risiken und Komplikationen. So erreicht die perioperative Morbidität 40% und die 90-Tage postoperative Mortalität 3%. Ferner sind 30% der Patienten, die einer Zystektomie unterzogen werden aufgrund von postoperativen Komplikationen nicht imstande eine anschließende systemische Chemotherapie zu erhalten.<sup>28</sup> Zudem sind einige Patienten aufgrund gesundheitlicher Voraussetzungen und Komorbiditäten, die mit einem erhöhten perioperativen Risiko einhergehen, für diesen radikalchirurgischen Eingriff ungeeignet. Gleichzeitig kann eine Zystektomie mit Folgeschäden durch die veränderte Harnablei-

tung ein einschneidendes Lebensereignis darstellen. Einige Patienten entscheiden sich deshalb zugunsten einer unbeeinträchtigten Lebensqualität und damit gegen den chirurgischen Eingriff. Der Immunmodulator BCG gilt bei Patienten mit indizierter Zystektomie, bei denen der Eingriff aber nicht möglich ist, als intravesikale Therapie der Wahl. Durch die Behandlung wird die Rezidivrate um 44% und die Progressionsrate um bis zu 14% reduziert.<sup>8,62,68,98</sup> Ein Versagen dieser Therapie stellt allerdings ein großes Problem dar, da damit die laut Leitlinien potenteste antineoplastische intravesikale Behandlungsmethode erfolglos war. Dies zeigt sich in der Korrelation des Misslingens der BCG-Therapie mit einem signifikant höheren Risiko für eine Krankheitsprogression.<sup>16</sup>

Die Behandlung mit BCG geht allerdings mit vielen Nebenwirkungen einher, die potentiell auch lebensbedrohlich sein können. Als nebenwirkungsärmere Alternative stehen intravesikale Chemotherapeutika zu Verfügung. Diese reduzieren zwar die Rezidivrate um 8-14% nach acht Jahren, haben aber nur eine limitierte Wirkung auf die Progressionsrate.<sup>62,84</sup> Lamm et al. formulierten die Hypothese, dass die fehlende Wirkung der IVC auf die Progressionsrate dadurch bedingt sei, dass das Chemotherapeutikum nicht tief genug in die Harnblasenwand eindringe. Deshalb gelange es nicht dorthin, wo residuale Tumorzellen angesiedelt seien, die ein hohes Progressionspotential haben.<sup>62</sup> Das Ziel der mikrowelleninduzierten Hyperthermiechemotherapie ist, die Eindringtiefe und Wirkung der Chemotherapeutika zu verbessern.

Nair et al. prüften 2014 die Wirksamkeit der HTC im Vergleich zur radikalen Zystektomie bezüglich der Reduzierung der Letalität durch die Therapie.<sup>76</sup> Dabei zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsmethoden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der krankheitsspezifischen- und absoluten Überlebensrate. Die 90-Tage posttherapeutische Mortalität der RC lag bei 4% vs. 0% bei HTC. Die krankheitsfreie Überlebensrate lag nach fünf Jahren bei 75% nach RC vs. 85% nach HTC. Hingegen traten bei der Zystektomie signifikant mehr Komplikationen auf als bei der kombinierten intravesikalen Therapie. Bei geringeren Nebenwirkungen bzw. perioperativer Morbidität sehen die Autoren einen klaren Vorteil zugunsten der kombinierten intravesikalen Therapie ohne signifikante Einbuße hinsichtlich der relativen und absoluten Überlebensrate.

Bei der Therapieplanung von kritisch gefährdeten Patienten mit hohem oder extrem hohem Risiko, T1G3 und Cis gilt es also das Risiko der Übertherapie durch eine RC, die mit häufigeren und schwerwiegenderen Nebenwirkungen einhergeht, gegen die

potentiellen Vorteile dieser aggressiven aber kurativen Therapie abzuwägen. Als Alternative steht hier die Hyperthermiechemotherapie als nicht leitlinienkonforme Behandlung dem Goldstandard BCG gegenüber.

### 7.3.1 Rezidivrate

Die Ergebnisse im ablativen Therapiearm der deutschen HTC-Studiengruppe zeigten eine deutlich geringere Rezidivrate als mit der EORTC-Kalkulation berechnet (siehe Tab. 45).<sup>100</sup> Allerdings sollte hier wiederum berücksichtigt werden, dass die EORTC-Berechnung das Risiko überschätzt und das reale Risiko vermutlich geringer einzustufen ist (siehe Kap. 7.1). Da bei der Diagnose von Hochrisikotumoren die Behandlung mit BCG die *Firstline*-Therapie darstellt, ist in solchen Risikosituationen die CUETO-Tabelle, die nur auf Daten von BCG-behandelten Patienten beruht, ein präziseres Werkzeug hinsichtlich der Prognoseabschätzung. Zusätzlich ist der Vergleich mit der durch die CUETO-Kalkulation errechneten Rezidivwahrscheinlichkeit sinnvoll, da die HTC in ablativer Zielsetzung bei gleicher Indikation die Alternative zur BCG-Behandlung darstellt. Für Patienten mit der ungünstigsten Prognose, die in einem Gesamtwert >10 in der CUETO-Tabelle vertreten ist, liegt das Rezidivrisiko nach einem Jahr bei 42% und nach fünf Jahren bei 68%.<sup>31</sup>

**Tabelle 45: Vergleich der errechneten prozentualen Rezidivraten mit dem Ergebnis der deutschen HTC-Studiengruppe**

Rezidivrate	Deutsche HTC-Studie*	EORTC : HR <sup>100</sup>	CUETO : Score >10 <sup>31</sup>
Nach 1 Jahr	5	61	42
Nach 5 Jahren	25	78	68

\* Kaplan-Meier-Rezidivrate

Wie in Tabelle 45 ersichtlich zeigen die Ergebnisse der deutschen Studiengruppe deutlich geringere Rezidivraten als durch die CUETO-Berechnung angegeben. Die CUETO wiederum ermittelt geringere Rezidivraten als die EORTC-Kalkulation, auf deren Berechnungsergebnis basierend die Patienten der vorliegenden Studie vor Behandlungsbeginn in Risikogruppen eingeteilt worden waren.

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde bei der histopathologischen Untersuchung von Probebiopsien im dritten Behandlungsmonat bei 84% der Patienten (62 von 74) eine Vollremission nachgewiesen. Diese stellte sich anschließend bei 70% der Patienten (52 von 74) über mehr als eineinhalb Jahre als dauerhaft heraus. Die

kritische Beurteilung der Ausgangssituation der zehn Fälle mit Rezidiv nach Vollremission zeigte, dass bis auf einen Fall alle Patienten vor Therapiebeginn als Hochrisiko mit frühzeitig rezidivierendem Tumor und/oder Cis eingestuft worden waren. Bei drei weiteren Patienten (4%) war zwar keine komplette Tumorfreiheit erreicht worden, jedoch war ein Anschlagen der Therapie im Sinne einer partiellen Remission zu beobachten. Dieses Resultat wurde dahingehend interpretiert, dass der Tumor zwar auf die Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapie sensibel sei, jedoch die Therapie nicht effektiv genug wirke um alle Tumorzellen vollständig abzutöten. Anders stellte es sich bei Patienten dar, bei denen bei der Kontroll-TUR-B keine Veränderung der Tumorlast festgestellt werden konnte (12%). Diese Fälle wurden als primäres Therapieversagen gewertet.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Moskovitz et al. in einer Studie mit 26 Patienten mit gemischtem Risikoprofil (23% IMR, 77% HR).<sup>71</sup> Sie beobachteten eine Vollremission bei 79%, eine partielle Remission bei 8% und keine Veränderung bei 13% der Patienten. Da nach gleichem Nachsorgezeitraum wie in der deutschen HTC-Studie (18 Monate) 16% der initial tumorfreien Patienten ein Rezidiv erlitten, konnte ein dauerhafter Therapieerfolg bei 67% der Patienten erreicht werden. Dieses Ergebnis ist deckungsgleich mit den 70% rezidivfreien Patienten bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Studie. Gofrit et al. behandelten demgegenüber nur Patienten mit Hochrisikotumoren.<sup>37</sup> Trotz der ungünstigeren Ausgangssituation ermittelte diese Arbeitsgruppe ebenfalls eine Vollremissionsrate von 75%. Auch hier trat bei 19% nach einer mittleren Beobachtungszeit von 14 Monaten ein Rezidiv auf. Somit blieben 63% der Patienten bis zum Ende der Studie tumorfrei. Diese Ergebniskonstellation wurde durch die aktuelle Publikation eines Abstracts zu einer englischen Hochrisiko-Kohorte bestätigt. Hier konnte bei 72% der Patienten eine Vollremission erreicht werden, von denen 18% ein Rezidiv erlitten.<sup>77</sup>



**Tabelle 46: Vergleich der Studienergebnisse der ablativen Behandlung**

Studie	CR (%)	CR + Rezidiv (%)	PR (%)	NC (%)	FU*
Deutsche HTC-Studie	84	30	4	12	14
Gofrit 2004 <sup>37</sup>	75	19	k.A.	k.A.	14
Witjes 2009 <sup>116</sup>	92	49	k.A.	k.A.	22
Ayres 2010 <sup>3</sup>	k.A.	RFS** : 50%	k.A.	k.A.	9
Moskovitz 2012 <sup>71</sup>	79	16	8	13	18
Volpe 2012 <sup>115</sup>	43	RFS** : 46%	-	47	13
Arends 2014 <sup>1</sup>	78	RFS** : 72%	k.A.	k.A.	76
Nair 2014 <sup>77</sup>	72	18	10	k.A.	34

\*Median des Nachsorgezeitraums in Monaten

k.A. = keine Angaben

\*\* Recurrence-free-survival = Krankheitsfreie Überlebensrate nach zwei Jahren

Obwohl nur 26% der Patienten, auf deren Daten diese Arbeit beruht, ein BCG-Versagen in der Vorgeschichte vorwiesen, kann die Kohorte als Hochrisiko, wenn nicht sogar als Extremhochrisikogruppe eingestuft werden. So lag bei 82% der Patienten ein hohes EORTC-Risiko vor, wobei bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Carcinoma in Situ diagnostiziert worden war. 76% der Patienten hatten ein Rezidiv und 39% waren außerdem vortheraapiert. Unter den Patienten mit BCG-Versagen fanden sich acht Fälle (32%) mit therapierefraktären Neoplasien, die unter der laufenden BCG-Behandlung einen Rezidivtumor entwickelt hatten. Entsprechend den Leitlinien stellt diese Situation eine absolute Indikation für eine radikale Zystektomie dar. Trotz dem extrem ungünstigen Risikoprofil der neoadjuvanten Patientenkohorte wurden in der Studie eine mit 84% hohe Vollremissionsrate und mit 30% niedrige Rezidivrate beobachtet.

In einem bisher nur online veröffentlichten und vom *The Journal of Urology* akzeptierten Manuskript wurde das Synergo®-System in adjuvanter und ablativer Zielsetzung an einer Kohorte von 160 Patienten untersucht.<sup>1</sup> Der Großteil der Patienten hatte ebenfalls eine besondere Risikosituation. 63% waren als HR klassifiziert worden, 81% waren BCG-vortheraapiert und 70% schnell rezidivierend. Trotz der ungünstigen Risikoverteilung konnte auch hier in 78% der Fälle eine Vollremission erreicht werden. Zusätzlich wurde mittels Multivarianzanalysen das prätherapeutische Rezidivverhalten als unabhängige Variable bezüglich der Prognose identifiziert. So konstatieren die Autoren, dass ein schnell rezidivierendes Karzinom mit signifikant reduziertem rezidivfreiem Überleben nach zwei Jahren einhergehe (36% vs. 72%,  $p < 0,001$ ).

Wie bereits erwähnt stellen Hochrisikosituationen wie ein Cis sowie ein Therapieversagen in der Vorgeschichte eine Herausforderung dar. Speziell dem Carcinoma in Situ sollte besondere Beachtung geschenkt werden. Aufgrund der hohen Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit des Carcinoma in Situ empfehlen die urologischen Leitlinien eine radikale Zystektomie als adäquate Therapie bei einem Cis mit Behandlungsversagen.<sup>4</sup> Die kombinierte Hyperthermiechemotherapie bietet bei den betroffenen Patienten einen weniger invasiven organerhaltenden Behandlungsansatz. Witjes et al. untersuchten deshalb die Effizienz der Hyperthermiechemotherapie in adjuvanten sowie neoadjuvanten Ansatz an Patienten mit großflächigem Cis oder Cis mit begleitendem papillärem Tumor.<sup>117</sup> Im ablativen Therapiearm wurde dabei im Rahmen der TUR-B im dritten Behandlungsmonat in 92% der Fälle (45 von 49) eine Vollremission beobachtet. Da bezüglich der Rezidivrate kein Unterschied zwischen den beiden Kohorten auftrat, wurden sie anschließend zusammen analysiert. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass nach 22 Monaten 49% der Patienten ein Rezidiv erlitten hatten. Hinsichtlich der Risikofaktoren konnte dabei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit primärem- und sekundärem Cis nachgewiesen werden ( $p=0,94$ ). Darüber hinaus kommen die Autoren zu der Erkenntnis, dass die krankheitsfreie Überlebensrate sowohl unabhängig vom BCG-Versagenstyp sei, als auch davon, ob eine BCG-Therapie überhaupt stattgefunden habe. Volpe et al. widersprechen dieser Feststellung, indem sie ein Therapieversagen in der Vorgeschichte als negativ prognostischen Faktor für das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung identifizieren:<sup>115</sup> Nur bei sechs der 14 nach neoadjuvanten Protokoll behandelten Patienten (43%) wurde eine Vollremission erreicht. Alle Patienten hatten therapierefraktäre Tumore, die als Hochrisiko klassifiziert worden waren und bei denen aufgrund dieser Konstellation eine Zystektomieindikation bestand. Die krankheitsfreie Überlebensrate betrug dabei für die gesamte Gruppe nach zwölf Monaten 85% und nach 24 Monaten 48%. Den Autoren zufolge wirke sich besonders eine multiple Vorbehandlung negativ auf die Prognose aus. So betrug die krankheitsfreie Überlebensrate in der Gruppe der einfach BCG-Vortherapierten nach einem Jahr 100% und nach zwei Jahren 77%, während sie bei Patienten mit multiplen Vortherapien nach einem Jahr bei 64% und nach zwei Jahren bei gerade mal 46% lag ( $p=0,05$ ). Die Erkrankung wird deshalb durch die multiple Therapierefrakterität als aggressivere Tumorform demaskiert. Bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv mit einem Umfang von  $n=14$  ist die Aussagekraft der Studie bezüglich der Korrelation von Variablen mit dem posttherapeutischen Resultat jedoch diskutabel. Maffezini et al. hingegen untermauern die Hypothese von Volpe et al., indem sie feststellten, dass die meisten der beobachteten Rezidive bei Patienten mit Therapieversagen in der Vorgeschichte auftraten.<sup>67</sup> Diese Studiengruppe

konnte nach mehr als drei Jahren bei 57% der Patienten durch das kombinierte Therapieregime eine nachhaltige Tumorfreiheit gewährleisten.

Zu übereinstimmenden Ergebnissen kamen Ayres et al. an einer Kohorte von 38 Patienten mit hohem Risikoprofil und BCG-Therapieversagen.<sup>3</sup> Bei dieser Patientengruppe lag die krankheitsfreie Überlebensrate nach zwei Jahren ebenfalls bei nur 50%. Im Umkehrschluss blieb jedoch in den genannten Studien innerhalb von zwei Jahren die Hälfte der Patienten tumorfrei. Dies bedeutet wiederum, dass 50% der Hochrisikopatienten, auch trotz indizierter Zystektomie, von einer intravesikalen Therapie mit verbesserter Wirksamkeit wie der Hyperthermiechemotherapie in neoadjuvanten Ansatz profitieren können. Speziell für Patienten, die für eine Zystektomie aus gesundheitlichen oder persönlichen Gründen nicht geeignet sind, kann hier ein Vorteil entstehen, da durch die Therapie eine Kuration ermöglicht werden kann.

Im Gegensatz zur MMC-Kaltinstillation gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine kontrollierten Studien, welche die Wirkung der HTC mit der Wirkung der BCG-Instillation vergleichen. Da die HTC die Behandlungsalternative zum Goldstandard BCG bei Hochrisikotumoren darstellt, ist hier besonderer Forschungsbedarf gegeben. Colombo et al. unterstreichen den Mangel an validierenden Studien auf diesem Gebiet. Sie weisen darauf hin, dass Vergleichsstudien fehlen, bzw. nicht durchgeführt werden können, weil keine randomisierten Studien in neoadjuvanten Studiendesign existieren.<sup>23</sup> Maßgeblich zur Verbesserung des Wissensstands auf diesem Gebiet beitragen wird voraussichtlich die aktuell laufende internationale randomisierte kontrollierte Studie „Synergo 102.1“. In dieser Phase III-Studie, die circa 300 Patienten einbezieht, wird die Wirksamkeit und Sicherheit der HTC mit der BCG-Instillation verglichen.<sup>107</sup> Vorläufige Ergebnisse zeigen eine Rezidivrate nach zwei Jahren bei Synergo®- von 17% vs. 32% bei BCG-Therapie.<sup>6</sup> Jedoch fehlen zum aktuellen Zeitpunkt endgültige Ergebnisse.

### **7.3.2 Progressions- und Organerhaltungsrate**

Als sekundärer Endpunkt der Studie wird die Progressions- und Harnblasenerhaltungsrate gesehen. Letztere ist dabei insofern wichtig, da sie bei Extremhochrisikotumoren als Orientierung für die individuelle Entscheidungsfindung für oder gegen eine radikale Zystektomie dienen kann.

Die Progressionsrate zu muskelinvasivem Wachstum beim NMIBC nach fünf Jahren reicht laut EORTC-Kalkulation für Hochrisikotumore bis zu 45%.<sup>100</sup> Auch die CUETO gibt für den gleichen Zeitraum trotz adjuvanter Behandlung mit BCG eine Rate von bis zu 34% an.<sup>31</sup> In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie waren mehr als 80% der Patienten als Hochrisiko klassifiziert und mehr als die Hälfte der Patienten hatte ein Cis. Trotz dieser ungünstigen Ausgangssituation war nach 1,5 Jahren (Median 19 Monate, Durchschnitt 28 Monate) bei 85% der Patienten keine Krankheitsprogression eingetreten. Die genaue Beurteilung der initialen Risikosituation der von einer Stadienprogression betroffenen Patienten (15%) zeigte, dass all diese Patienten einen Hochrisikotumor hatten (8 Cis, 2 T1G3, 1 T1G2). Bei fünf Patienten (8%) mit initialer Vollremission und anschließend progredientem Rezidiv wurde in der Folge eine radikale Zystektomie durchgeführt. Bei fünf weiteren Patienten erfolgte eine radikale Zystektomie als *Ultima Ratio* bei partieller oder keiner Remission. Die retrospektive Analyse dieser Patienten brachte ans Licht, dass bei zwei dieser Patienten das Zeitintervall bis zum Nachweis einer Progression zu kurz war. Die natürliche Entwicklung eines Rezidivs mit gleichzeitiger Progression dauert normalerweise länger als bei den beiden Patienten beobachtet. So wurde bei einem Patienten bereits nach der vierten wöchentlichen Therapiesitzung eine muskelinfiltrierende Neoplasie entdeckt. Bei dem anderen Patienten wurde bei der Kontroll-TUR-B nach Beendigung der Induktionsphase eine Progression festgestellt. Wie bereits oben erwähnt ist das Problem der klinischen Unterschätzung des NMIBC bekannt. Überträgt man diese Annahme auf diese beiden Patienten, so liegt die Schlussfolgerung nahe, dass es sich in den genannten Fällen um eine initiale diagnostische Fehleinschätzung der Infiltrationstiefe des Tumors handelte. Die Erkrankung war somit bereits bei Diagnosestellung bzw. bei Therapiebeginn muskelinvasiv. Folglich wäre schon in dieser Situation entsprechend den Leitlinien eine radikale Zystektomie indiziert und der Organerhalt trotz intravesikaler Behandlung mit einem deutlichen Risiko verbunden gewesen.<sup>4</sup>

Mit 15% bewegt sich die Progressionsrate der deutschen Studie im oberen Bereich des Spektrums der beobachteten Progressionsraten anderer klinischer Forschungsgruppen. Diese rangierte in den bisherigen Publikationen zur mikrowelleninduzierten HTC zwischen null und 18%.<sup>1,3,37,67,71,72,115,116</sup> In zwei Studien mit gemischten IMR/HR-Tumoren wurde jeweils keine Progression nachgewiesen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war dabei mit 15<sup>37</sup> bzw. zehn<sup>72</sup> Monaten relativ kurz. Obwohl unter den Patienten keine Progression beobachtet wurde, führten Gofrit et al. jedoch bei vier Patienten mit HTC-Therapieversagen eine Zystektomie durch. Die Harnblasenerhaltungsrate lag deshalb in dieser Studie bei insgesamt 79%.<sup>37</sup> Auch in einer jüngeren

Publikation von Moskovitz et al. trat nur bei einem Patienten (4%) eine Progression auf.<sup>71</sup> Bei diesem und einem weiteren Patienten ohne Therapieerfolg war eine radikale Zystektomie im Verlauf notwendig. Hierdurch lag die Organerhaltungsrate bei 92%. Die mit 18% nach nur einem Jahr höchste Progressionsrate wurde von Volpe et al. an einer Gruppe von 14 Patienten beobachtet.<sup>115</sup> Die Autoren betonen allerdings, dass es sich bei der Patientenkohorte um ein Hochrisikokollektiv mit therapierefraktären Tumoren handle. Trotz der deutlich erhöhten Risikosituation konnte jedoch bei mehr als 90% der Patienten die Harnblase erhalten werden. Eine vergleichbare Organerhaltungsrate erhielten Witjes et al. an einer Patientengruppe mit nachgewiesenem Carcinoma in Situ.<sup>116</sup> In der Studie mussten 10% der Patienten (6 von 49) aufgrund eines Rezidivs und/oder Progression einer Zystektomie unterzogen werden. Bei einem weiteren Patienten erfolgte die chirurgische Organentfernung aufgrund einer kontrakten Harnblase, welche allerdings ohne Tumorezidiv war. Die Organerhaltungsrate beträgt deshalb insgesamt 88%. Allerdings wurden hier lediglich 18 Patienten nach dem intensiveren neoadjuvanten Therapieschema behandelt. Das Kriterium für den aggressiveren Therapiearm stellten großflächige Cis, sowie sekundäre Cis dar, deren begleitender papillärer Tumor nicht vollständig reseziert werden konnte. Primäre oder solitäre Cis wurden allerdings nach adjuvanten Protokoll behandelt. Im Gegensatz zu dieser Studie wurden unter Berücksichtigung eines eigenen ätiopathogenetischen Entstehungsweges der *High Grade*-Tumore, zu denen Cis gerechnet wird, in der vorliegenden Studie alle Patienten mit Cis nach ablativem Schema behandelt. Man ging davon aus, dass die entsprechenden molekulargenetischen Veränderungen ein aggressiveres Verhalten dieser Neoplasie bedingen und diese demzufolge mit einer intensiveren Therapie (höherer Dosierung und häufigeren Instillationen) behandelt werden müsse.

In einer italienischen Behandlungsgruppe mit Hochrisikotumoren wurde eine mit der deutschen Studie vergleichbare Progressionsrate von 16% (5 von 32) beobachtet. In dieser Studie wurden allerdings mit sieben von 32 Patienten (22%) mehr Zystektomien durchgeführt.<sup>67</sup>

Mit 10 bis 49 behandelten Patienten, kann der geringe Umfang der genannten Studien als limitierender Faktor für die statistische Aussagekraft gesehen werden. Nair et al. hingegen stellten erst kürzlich einen Abstract zur neoadjuvanten Hyperthermiechemotherapie an einer größeren Kohorte von 100 englischen Patienten vor.<sup>77</sup> In dieser Veröffentlichung ist die Zystektomierate mit 21% (20 von 96 auswertbaren Patienten) nach 34 Monaten eher im oberen Bereich der bisherigen Publikationen anzusiedeln.

Allerdings setzte sich die Kohorte nur aus Patienten mit Hochrisikotumoren zusammen, von denen 88% BCG-vortheraPIert waren.

Ein weiteres Problem dieser Studien sind die relativ kurzen Nachsorgezeiträume. Obwohl die Erfahrung mit der HTC schon mehr als 15 Jahre beträgt, konnten Langzeitergebnisse bis zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht in großem Umfang publiziert werden. Auch in der deutschen HTC-Gruppe gab es zwar vereinzelte lange Beobachtungszeiträume von bis zu zwölf Jahren, der Median der Nachsorgezeit lag jedoch bei lediglich 14 Monaten mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von zwei Jahren. Aufgrund dieser relativ kurzen Beobachtungszeiträume und der limitierten Anzahl an randomisierten Patienten konnte laut Colombo et al. bisher noch keine definitive Aussage bezüglich der Wirksamkeit der mikrowelleninduzierten Hyperthermiechemotherapie mit dem Synergo®-System auf die Vorbeugung einer Progression getroffen werden. Des Weiteren könnten keine präzisen Schlüsse hinsichtlich der Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidiv oder einer Progression gezogen werden.<sup>23</sup> Auch die dieser Arbeit zur Grundlage dienende Studie kann hier zu keinem wesentlichen Fortschritt beitragen. Trotz dieser potentiellen Limitierungen postulieren Colombo et al. in einem aktuellen Review von 2013, eine Progressrate von weniger als 7% nach einer HTC-Behandlung bei Patienten mit Hochrisikotumoren. Eine Progression trete somit deutlich seltener und wenn, dann später auf, als unter leitliniengerechter Therapie mit BCG (CUETO Risiko: 34%).<sup>31</sup> Allerdings bemerken die Autoren im gleichen Zuge, dass dieses ermutigende Ergebnis auf einer akkuraten Patientenselektion in den klinischen Studien zurückzuführen sei.

Die Harnblasenerhaltungsrate der vorliegenden Studie von 86,5% ist deckungsgleich mit der gepoolten Organerhaltungsrate aller bis 2013 publizierten Studien, die in einer kumulativen Analyse auf 87,6% festgelegt wurde. Bei einer Gesamtpatientenzahl von 459 in allen bisherigen Studien musste bei lediglich 52 Behandelten (11,3%) eine Zystektomie durchgeführt werden. Diese erfolgte bei 3,2% wegen einer Progression zu muskelinvasivem Wachstum und bei 7,8% aufgrund einer frühzeitig rezidivierenden Erkrankung. Bei weiteren zwei Patienten (0,7%) war die Zystektomie wegen einer krankheitsbedingten Verschlechterung von Symptomen des unteren Harntraktes (*Lower Urinary Tract Symptoms* = LUTS) oder einer therapiebedingten vesikalen Konstriktion indiziert. Beide Patienten waren jedoch tumorfrei.<sup>23</sup> Den Autoren der beiden bisher veröffentlichten Reviews zur mikrowelleninduzierten HTC zufolge erscheine die Harnblasenerhaltungsrate somit höher als nach MMC-Kaltinstillation.

Aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und kleiner Probandenzahlen in den Studien formulieren sie diesbezüglich aber keine definitiven Schlussfolgerungen.<sup>23,64</sup>

#### 7.4. Nebenwirkungen und Sicherheit

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei der Hyperthermiechemotherapie auftreten, sind milde bis moderat ausgeprägt mit einem CTCAE Grad 1, lokal begrenzt und innerhalb weniger Tage selbstlimitierend.<sup>23,64</sup> Colombo et al. analysierten in einem systematischen Review von 2013 die bei der Behandlung auftretenden Symptome. Sie weisen allerdings darauf hin, dass der Vergleich mit länger zurückliegenden Studien schwierig sei, da hier uneinheitliche Fragebögen und inadäquate Nebenwirkungsdokumentationen verwendet wurden. In neueren Studien, wie auch in der deutschen Studie, sei durch die Standardisierung der Nebenwirkungen mit der *Common Toxicity Criteria for Adverse Effects* (CTCAE) eine gute Vergleichbarkeit erreicht worden. In allen bis 2013 veröffentlichten Publikationen waren Spasmen (22%) und Schmerzen (18%) am häufigsten dokumentiert worden.<sup>23</sup>

Auch die Patienten der Studie, auf der die vorliegende Arbeit beruht, tolerierten die Therapie relativ gut. Die meisten der beobachteten Nebenwirkungen waren in milder Form ausgeprägt und auf den Urogenitaltrakt begrenzt. Sie traten meist transient auf und beeinflussten nur in Ausnahmefällen die Vervollständigung des Therapieprotokolls. So traten bei insgesamt 41% der 1443 Behandlungen keine Nebenwirkungen auf. Dabei waren die häufigsten während der Therapiesitzung beobachteten Symptome irritativen Charakters. Die betroffenen Patienten klagten über Harndrang und urethrales Brennen. Spasmen wurden in 15% festgestellt und Schmerzen in 14%. Sie liegen somit geringfügig unter dem Gesamtdurchschnitt der HTC-Studien.<sup>23</sup> In vielen Fällen war zur Symptomlinderung die prophylaktische Gabe von Anticholinergika und Analgetika ausreichend und die Therapie dadurch für den Patienten tolerabel. Die Autoren der beiden aktuell verfügbaren Reviews heben allerdings hervor, dass die präventive Symptombehandlung zu einer möglichen Unterschätzung der realen Nebenwirkungsrate führen könne.<sup>23,64</sup> Zwar wurde in den Behandlungszentren Gießen, München und Bonn die Gabe von Spasmolytika und Analgetika vor und während den Instillationen dokumentiert, diese prophylaktische Medikation ging jedoch nicht in die Analyse der Nebenwirkungen ein. Als weitere unerwünschte Begleiterscheinung berichteten die Patienten besonders über störende Nykturie und Dysurie zwischen bzw. nach den Behandlungen. So gaben insgesamt 19% der Patienten eine Nykturie an, die bei 6%

einer medizinischen Intervention bedurfte (CTCAE Grad 3). Bei diesen Begleitsymptomen findet sich keine Diskrepanz zu den bisherigen Publikationen. So beschrieben Lammers et al. eine besonders in den ersten Tagen eingeschränkte Reservoirfunktion der Harnblase, die sich durch Symptome wie Harndrang, Dysurie und Nykturie (LUTS) bemerkbar mache und in 26% der Fälle auftrete.<sup>64</sup>

Als seltenere Nebenwirkung wurde eine allergische Hautreaktion auf Mitomycin C bei 6% der Patienten beobachtet. Die Intensität der dermalen Reaktion erforderte in 1,4% der Fälle die Behandlung mit Antiallergika und kortisonhaltigen Externa. Bei einem Patienten (0,7%) war die Nebenwirkung medikamentös allerdings nicht kontrollierbar und zwang diesen deshalb zum vorzeitigen Therapieabbruch. Die Häufigkeit dieser Begleiterscheinung entspricht der durchschnittlichen Rate von 7,5% an unspezifischem Exanthem in den bisherigen Publikationen. Sie ist somit vergleichbar mit der Inzidenz der allergischen Hautreaktion bei MMC-Kaltinstillation.<sup>23</sup> Deutlich häufiger wurde dieser unerwünschte Effekt von Maffezini et al. beobachtet: Bei zehn Patienten (31%) konnte die allergische Hautreaktion medikamentös nicht beherrscht werden, woraufhin die Therapie bei diesen Patienten auf Epirubicin umgestellt werden musste.<sup>67</sup> Auch Arends et al. behandelten 13% der Patienten wegen Unverträglichkeit gegen MMC mit Epirubicin. Die Umstellung der Therapie auf ein solches alternatives Zytostatikum habe dabei keinen Wirkungsverlust bezüglich der rezidivfreien Rate nach einem und zwei Jahren zur Folge gehabt ( $p=0,303$ ).<sup>1</sup>

Wie erwartet traten in der deutschen HTC-Studie keine systemischen Nebenwirkungen auf. MMC wird selbst als Kaltinstillat nur geringfügig vaskulär absorbiert. Obwohl nachgewiesen werden konnte, dass die Absorptionsrate durch die Kombination mit Hyperthermie gesteigert wird, bleibt diese sechsmal geringer als die myelotoxische Schwelle bei einer Plasmakonzentration von 400ng/ml.<sup>83</sup>

Die Urethralstenose bzw. permanente Urethralstriktur stellt die folgenreichste Nebenwirkung bzw. Spätkomplikation einer intravesikalen Manipulation dar. Colombo et al. berichten über eine näherungsweise 3,5%ige Rate an Strikturen bei Patienten, die mit Hyperthermiechemotherapie behandelt wurden.<sup>23</sup> In der deutschen Kohorte wurde nur bei vier Patienten (0,4%) eine Urethralstenose dokumentiert, wobei diese jeweils eine milde Ausprägung (CTCAE Grad 1) hatte und keiner Intervention bedurfte. Kein Patient musste infolgedessen die Therapie abbrechen.



In Anbetracht der Sicherheit in der deutschen Studiengruppe brach nur ein Patient (0,7%) vorzeitig die Therapie wegen intolerabler Nebenwirkungen ab. Alle anderen Patienten beendeten die Behandlung nach Protokoll. Diese Rate ist noch geringer als die mit 3,8% bereits niedrige durchschnittliche Abbruchrate in den sonstigen HTC-Studien.<sup>64</sup> Allerdings gingen deutlich mehr Patienten aufgrund von mangelnder *Compliance* im Laufe der Behandlungen bzw. der Nachsorgezeit für die statistische Auswertung verloren. Hierbei handelt es sich um sieben Patienten (5%), welche ausschließlich der ablativ-therapierten Gruppe angehörten. Die unzureichende *Compliance* stellt bei allen intravesikalen Therapien, die über einen längeren Zeitraum erfolgen ein Problem dar, da zur Komplettierung der Behandlung eine hohe Anzahl von Therapiesitzungen in regelmäßigen Abständen erforderlich ist.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der deutschen HTC-Studiengruppe durch die Behandlung in adjuvantem, als auch ablativem Therapieansatz eine hohe Rate an rezidivfreiem Langzeitüberleben bei günstigem Nebenwirkungsprofil erreicht werden konnte. Obwohl in einigen Fällen eine radikale Zystektomie indiziert war, konnte bei mehr als 85% der Patienten die Harnblase erhalten werden.

## 7.5 Zukunftsperspektive

Die Etablierung der Hyperthermiechemotherapie in Deutschland ist zunehmend progredient mit überregionaler Patientenrekrutierung und steigenden Behandlungszahlen in Gießen, München und Bonn. Darüber hinaus kam 2013 mit dem Klinikum Northwest in Frankfurt ein weiteres Kompetenzzentrum hinzu. Die Datensammlung der deutschen HTC-Studiengruppe wird seit der statistischen Analyse zu dieser Arbeit fortgesetzt und in einer zukünftigen Veröffentlichung der Langzeitwerte münden. Der Grundstein einer Publikation im Journal *European Urology* wurde bereits durch die Abstract-Präsentation der Ergebnisse beim GU-ASCO 2012 und die anschließende Einladung zur Veröffentlichung des vollständigen Artikels gelegt. Zusätzlich werden die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten in eine große europäische multizentrische Publikation eingehen, die mehr als 600 Patienten umfassen wird. Mit den Ergebnissen der Studie hoffen wir dazu beitragen zu können, den Wissensstand zur mikrowelleninduzierten Hyperthermiechemotherapie zu erweitern. Dies hat zum Ziel, die Behandlungsmethode in Zukunft als Standardverfahren im Sinne evidenzbasierter Medizin in den internationalen Leitlinien fest zu verankern und dadurch in der Landschaft der

Therapiealternativen zu etablieren. Dabei bestehen drei Indikationen für die kombinierte intravesikale Therapie:

1. Die adjuvante HTC bei NMIBC mit intermediärem Risiko zur Rezidivprophylaxe als Alternative zur derzeit von den Leitlinien empfohlenen intravesikalen Chemokaltinstillation. Bei wesentlich niedrigeren Rezidivraten ohne signifikante Aggravation des Nebenwirkungsprofils nach HTC im Vergleich zur Chemokaltinstillation mit MMC scheint hier eine sinnvolle Indikation zu bestehen.<sup>23</sup>
2. Die ablative HTC bei Hochrisikotumoren anstatt einer primären BCG-Therapie, bei BCG-Intoleranz oder bei BCG-Therapieversagen. Obwohl die Anzahl an vielversprechenden Publikationen zur HTC steigt, zeigt sich in der Zusammenschau der Veröffentlichungen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht, dass sie die Therapie der Wahl bei Hochrisikopatienten ist. *Bacillus Calmette Guérin* gilt weiterhin als Goldstandard und bei Versagen dieser Therapie die radikale Zystektomie. Diese Tatsache könnte durch die Ergebnisse zweier aktuell laufender multizentrischer und randomisiert-kontrollierter Phase III-Studien revidiert werden.<sup>106,107</sup> Gegenstand dieser Studien ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der HTC mit der BCG-Instillation zu vergleichen. Eine vorläufige statistische Analyse verspricht dabei ermutigende Ergebnisse.<sup>6</sup> Die kombinierte Therapie könnte außerdem als zukünftiger organerhaltender Therapiestandard für rezidivierende Hochrisikotumore bei Patienten mit BCG-Kontraindikationen in die Leitlinien aufgenommen werden. Hierunter fallen auch Patienten mit Immunsuppression, bei denen durch die Instillation mit atenuierten *Mykobacterium Bacillus Calmette Guérin* die Gefahr einer Urogenitaltuberkulose besteht. Auch in solchen Fällen stellt die HTC eine organerhaltende Therapiealternative bei Hochrisikotumoren dar. Zusätzlich kam es durch Produktionsausfälle im vergangenen Jahr zu einem weltweiten BCG-Versorgungsengpass. Dieser wird voraussichtlich noch bis Herbst 2014 anhalten.<sup>69</sup> In der aktuellen Mangelsituation gewinnt deshalb die Chemoinstillation in Kombination mit mikrowelleninduzierter Hyperthermie als zuverlässige Alternative an Bedeutung.
3. In ausgewählten Fällen ermöglicht die HTC außerdem einen kurativen Therapieansatz bei Patienten mit NMIBC Tumoren, bei denen keine Zystektomie möglich ist oder die eine solche ablehnen.

Die Relevanz einer suffizienten Behandlung des NMIBC für die Gesellschaft zeigt sich an den enormen Kosten. Diese sind pro Patient von der Diagnose bis zum Tod, aufgrund lebenslanger Routinekontrollen und Behandlungen, die höchsten unter allen Tumorarten.<sup>12</sup> Bei der Etablierung einer neuen Behandlungsmethode wie der HTC

sollten sozioökonomische Gesichtspunkte mitbedacht werden. Ein neues Verfahren wird dabei im Abrechnungssystem des jeweiligen Landes nur Fuß fassen können, wenn dadurch ein Einsparungspotential nachgewiesen wurde. Die kombinierte Therapie mit dem Synergo®-System ist zunächst teurer als die MMC-Kaltinstillation. Die erhöhten initialen Kosten der neuen Technologie müssen sich deshalb mit geringeren Kosten bei der Rezidivbehandlung amortisieren, welche durch eine effektivere Therapie eingespart werden können. Das Ziel ist folglich eine günstigere Kostenbilanz, welche letzten Endes einen sozioökonomischen Gesamtvorteil hervorbringt. Prof. Witjes berechnete hierfür, dass die Kosten, die mit der Anschaffung und Anwendung einer neuen Technologie wie der von Synergo® nur gerechtfertigt seien, wenn sich dadurch auf lange Sicht die Behandlung um eine Zystoskopie und eine Instillation pro Jahr pro Patient verzögere. Um die Kosten-Nutzen-Bilanz des Behandlungsverfahrens zu beurteilen, wurde das *Lombardia Synergo Project* initiiert. Leider liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Resultate der Studie vor. Da die Datenerhebung 2005 begann und auf drei Jahre angesetzt war, sollte allerdings in Kürze mit validen Ergebnissen zu rechnen sein.<sup>101</sup>

Ferner besteht in Deutschland bezüglich der HTC eine Diskrepanz zwischen der ambulanten und stationären Vergütung. Im stationären Endgeldsystem (DRG) ist die mikrowellen-induzierte Hyperthermie als abrechenbare Leistung in der Regelversorgung der Krankenhäuser aufgenommen. Derzeit besteht allerdings keine Abrechnungsmöglichkeit im ambulanten Bereich, weshalb sich die Behandlung außerhalb des Leistungskatalogs der niedergelassenen Urologen abspielt. Da zur Bewahrung der Onkologieermächtigung eine ausreichende Zahl an Instillationen nachgewiesen werden muss, tritt sie hier in Konkurrenz mit den betriebswirtschaftlichen Interessen der selbstständigen Urologen. Diese wiederum sind an das kassenärztliche Vergütungssystem gebunden. Solange es im ambulanten Bereich keine Abrechnungsmöglichkeit für das neue Behandlungsverfahren gibt, wird es sich in diesem Sektor auch, trotz vielversprechender Studienlage, nicht durchsetzen können. Eine neue Therapie kann deshalb nur angenommen werden, wenn sie in die Konstruktion des jeweiligen Gesundheitssystems passt. Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin muss allerdings ihr Vorteil gegenüber der etablierten Therapie für den Patienten und die Gesellschaft nachgewiesen werden. Die Daten der deutschen HTC-Studie liefern daher die Begründung, diesen Ansatz weiter zu verfolgen.

## V. Zusammenfassung und Abstract

### Zusammenfassung

**Fragestellung:** Trotz etablierter intravesikaler Therapien beim NMIBC stellen hohe Rezidivraten und relevante Progressionsraten die dominierenden Herausforderungen des klinischen Managements dar. Die mikrowelleninduzierte Hyperthermie hat einen synergistischen Effekt auf die zytostatische Wirkung von Chemotherapeutika und verbessert dadurch deren antineoplastische Effizienz. Ziel der Studie war die Wirksamkeit und Sicherheit der HTC als alternativen Therapieansatz in adjuvanter, sowie ablativer Indikation bei IMR- und HR NMIBC zu prüfen.

**Methoden:** In einem Zeitraum von 12 Jahren wurden 150 Patienten in 3 deutschen Zentren mit HTC unter Verwendung des Synergo-Systems behandelt. Einem Induktionszyklus mit 6-8 Behandlungen à 2x20mg, bzw. 2x40mg MMC folgte eine Erhaltungsphase mit 6 Behandlungen in 6-wöchigem Abstand à 2x20mg MMC und parallel dazu Nachsorgeuntersuchungen alle 3 Monate.

**Ergebnisse:** 49 Patienten mit adjuvanter Indikation konnten in die Effektivitätsanalyse eingeschlossen werden. Von diesen blieben 75% über median 2,8 Jahre rezidivfrei (3,8 Monate-9,1 Jahre). Bei 12 Patienten trat ein Rezidiv auf, allerdings erlitt kein Patient eine Progression oder musste zystektomiert werden. Im ablativen Therapiearm wurde bei 62 der 74 (83,8%) in die Effektivitätsanalyse aufgenommenen Patienten eine Vollremission erreicht. Diese stellte sich bei 52 Patienten (70,3%) als dauerhaft heraus (Median: 19 Monate). Bei 11 Patienten (14,9%) kam es zu einer Progression, wobei lediglich 4,1% der Karzinome metastasierten. In 10 Fällen war eine Zystektomie erforderlich, was einer Organerhaltungsrate von 86,5% entspricht. Nebenwirkungen traten bei 59,3% der Behandlungen auf, waren jedoch meist milde ausgeprägt und selbstlimitierend. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei nur 0,7%.

**Schlussfolgerungen:** Die HTC ist eine sichere und effektive Behandlungsalternative beim NMIBC zur Rezidivprävention bei mittleren- und zur Organerhaltung bei hohem Risiko.

## Abstract

**Background:** Despite established intravesical therapy, high recurrence rates and life threatening progression rates are the dominant challenges for the clinical management of NMIBC. Microwave-induced HTC has a synergistic effect on cytotoxic agents and improves their antineoplastic efficacy. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of HTC as an alternative therapeutic approach with adjuvant and ablative aim for IMR- and HR NMIBC.

**Methods:** In 12 years 150 patients were treated in 3 German centres with HTC delivered by the Synergo device. An induction cycle with 6-8 treatments with 2x20mg and 2x40mg MMC, respectively, followed a maintenance phase with 6 treatments each 6 weeks with 2x20mg MMC and parallel follow-up cystoscopies every 3 months.

**Results:** In the adjuvant indication, 49 patients could be evaluated for efficacy. 75% of these patients remained recurrence free over 2,8 years in mean (3,8 months-9,1 years). Recurrence occurred in 12 cases, but none of them progressed or required a cystectomy. Of the 74 patients included in the efficacy analysis of the ablative group, 62 (83,8%) achieved a complete response. A durable response over the whole investigation time (19 months in mean) was observed in 52 patients (70,3%). 11 tumours progressed (14,9%), but metastatic disease was detected in only 4,1%. RC was performed in 10 cases and therefore the bladder preservation rate was amounting to 86,5%. Side effects occurred in 59,3% of all treatments, but were generally mild and transient. Only 0,7% dropped out due to adverse events.

**Conclusion:** HTC is a save and effective therapeutic alternative for NMIBC to prevent recurrence in IMR- and to preserve the bladder in HR cases.

## VI. Anhang

### 8.1 Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUA	American Urological Association
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BDU	Berufsverband der Deutschen Urologen
Cis	Carcinoma in Situ
CR	Complete Response = Vollremission
CUETO	Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Diagnosis Related Groups
EAU	European Association of Urology
EMDA	Electromotive Drug Administration
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GUCG	Genito-Urinary Cancer Group
HTC	Hyperthermiechemotherapie
IVC	Intravesikale Chemotherapie
k.A.	keine Angaben
Kap.	Kapitel
KM	Kaplan-Meier
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
MIBC	Muskelinvasives Harnblasenkarzinom
MMC	Mitomycin C
NC	No Change = Keine Veränderung der Tumorlast
NMIBC	Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom
PR	Partiale Remission
PUNLMP	Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential
Rez.	Rezidiv
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Nodes (= Lymphknoten), Metastasen
TCC	Transitionalzellkarzinom
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathologische T-Stadien des Harnblasenkarzinoms .....	5
Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeiten der T-Stadien des NMIBC <sup>113</sup> .....	5
Abbildung 3: Vergleich der WHO-Gradingsysteme von 1973 und 2004 .....	6
Abbildung 4: Entstehungsmodell des Harnblasenkarzinoms .....	9
Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus .....	16
Abbildung 6: prophylaktisches Therapieschema .....	30
Abbildung 7: Behandlungszeitplan der adjuvanten Patientengruppe .....	30
Abbildung 9: Ablatives Therapieschema .....	32
Abbildung 10: Behandlungszeitplan der neoadjuvanten Patientengruppe .....	33
Abbildung 11: Das Synergo-System .....	34
Abbildung 12: Synergokatheter .....	35
Abbildung 13: Nachsorgezeitplan im 2. und 3. Beobachtungsjahr .....	39
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der ITT-Analyse .....	48
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Effizienzanalyse .....	49
Abbildung 16: Graphische Darstellung des onkologischen Resultats .....	54
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der ITT-Analyse .....	56
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Effizienzanalyse .....	57
Abbildung 19: Intensitätsgrad der Nebenwirkungen .....	59
Abbildung 20: Nebenwirkungen und Notwendigkeit einer Intervention .....	60

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Globale Inzidenz und Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms bezogen auf alle auftretenden Karzinome.....	1
Tabelle 2: T = Primärtumor (T-Kategorie) .....	4
Tabelle 3: N = Regionale Lymphknoten .....	4
Tabelle 4: M = Fernmetastasen .....	4
Tabelle 5: Flache Läsionen. Grading der WHO von 2004. <sup>4</sup> .....	6
Tabelle 6: Papilläre Läsionen. Grading der WHO von 2004. <sup>4</sup> .....	6
Tabelle 7: Koeffizienten zur Berechnung des Rezidiv- und Progressionsrisikos nach EORTC-Risikokalkulator. <sup>100</sup> .....	10
Tabelle 8: Prozentuale Wahrscheinlichkeiten für ein Rezidiv, bzw. eine Stadienprogression nach EORTC-Risikokalkulator. <sup>100</sup> .....	11
Tabelle 9: Kontraindikationen der Hyperthermiechemotherapie .....	22
Tabelle 10: Art des BCG-Therapieversagens .....	27
Tabelle 11: Nebenwirkungen während der Therapie .....	37
Tabelle 12: Nebenwirkungen zwischen/nach der Behandlung .....	38
Tabelle 13: Nebenwirkungen bei den Kontrollzystoskopen.....	40
Tabelle 14: Patientenverteilung.....	42
Tabelle 15: Tumorcharakteristika.....	43
Tabelle 16: Geschlechter- und Altersverteilung .....	44
Tabelle 17: Rezidivklassifikation .....	44
Tabelle 18: Histopathologische Tumorcharakteristika.....	44
Tabelle 19: Vorbehandlungen .....	45
Tabelle 20: Art des BCG-Versagens .....	45
Tabelle 21: Geschlechter- und Altersverteilung .....	46
Tabelle 22: Rezidivklassifikation .....	46
Tabelle 23: Histopathologische Tumorcharakteristika.....	46
Tabelle 24: Vorbehandlungen .....	47
Tabelle 25: Art des BCG-Versagens .....	47
Tabelle 26: Ergebnis der Effizienzanalyse .....	47
Tabelle 27: Geschlechter- und Altersverteilung .....	49
Tabelle 28: Rezidivklassifikation .....	50
Tabelle 29: Histopathologische Tumorcharakteristika.....	50
Tabelle 30: Vorbehandlungen .....	50
Tabelle 31: Art des BCG-Versagens.....	51
Tabelle 32: Grund für den Ausschluss aus der Effizienzanalyse .....	51
Tabelle 33: Geschlechter- und Altersverteilung .....	52
Tabelle 34: Rezidivklassifikation .....	52
Tabelle 35: Histopathologische Charakteristika .....	52



Tabelle 36: Vorbehandlungen .....	53
Tabelle 37: Art des BCG-Versagens .....	53
Tabelle 38: Histopathologischer Status der Rezidivtumore.....	54
Tabelle 39: Onkologisches Resultat und Langzeitergebnisse .....	56
Tabelle 40: Absolute Häufigkeiten der Nebenwirkungen .....	58
Tabelle 41: prozentuale Häufigkeit der Nebenwirkungen und Intervention.....	59
Tabelle 42: Vergleich der errechneten prozentualen Rezidivraten mit dem Ergebnis der deutschen HTC-Studiengruppe.....	65
Tabelle 43: Vergleich der Ergebnisse von Studien mit gemischter Risikoverteilung .....	66
Tabelle 44: Ergebnisvergleich für Patientenkohorten mit hohem Risiko .....	67
Tabelle 45: Vergleich der errechneten prozentualen Rezidivraten mit dem Ergebnis der deutschen HTC-Studiengruppe.....	73
Tabelle 46: Vergleich der Studienergebnisse der ablativen Behandlung.....	75

## 8.4 Literaturverzeichnis

1. Arends, T.J.H., van der Heijden, A.G., Witjes, J.A., "Combined chemohyperthermia: The 10-years monocentric experience in 160 non- muscle invasive bladder cancer patients", *J Urol* (2014), doi: 10.1016/j.juro.2014.03.101.
2. Au, J.L.-S., Badalament, R.A., Wientjes, M.G., Young, D.C., Warner, J.A., Venema, P.L., Pollifrone, D.L., Harbrecht, J.D., Chin, J.L., Lerner, S.P., Miles, B.J. "Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: Results of a randomized phase III trial". *J Natl Cancer Inst*, 93; 597-604 (2001).
3. Ayres, B., Connor, A., Corbishley, C., Bailey, M. "3-year single-centre UK experience of radiofrequency hyperthermia and Mitomycin C in BCG failures [abstract]". *BJU international*, 106; Suppl. s1 (2010).
4. Babjuk, M., Böhle, A., Burger, M., Compérat, E., Kaasinen, E., Palou, J., Rhijn, B.W.G.v., Roupřet, M., Shariat, S., Sylvester, R., Zigeuner, R. "European Association of Urology Guidelines". *European Association of Urology*, (2014).
5. Babjuk, M., Oosterlinck, W., Sylvester, R., Kaasinen, E., Böhle, A., Palou-Redorta, J., Roupřet, M. "EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update". *European urology*, 59; 997-1008 (2011).
6. Baxley, J. "Medical Enterprises, Ltd. Synergo SB-TS 101.1 device + Mitomycin C", FDA review of P010045, (2008), verfügbar unter: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4367s1-02 - P010045 Synergo presentation 6-25-2008 ver2.pdf>.
7. Bobiński, J., Lipiński, M. "The value of EORTC risk tables in evaluating the results of patients treated for non-muscle invasive bladder cancer with TUR". *Cent European J Urol*, 62; 237-242 (2009).
8. Böhle, A., Bock, P.R. "Intravesical bacille Calmette-Guerin versus Mitomycin C in superficial bladder cancer: Formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression". *Urology*, 63; 682-687 (2004).
9. Böhle, A., Jocham, D., Bock, P.R. "Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity". *The Journal of urology*, 169; 90-95 (2003).
10. Borkowska, E.M., Jędrzejczyk, A., Marks, P., Catto, J.W.F., Kałużewski, B. "EORTC risk tables – their usefulness in the assessment of recurrence and progression risk in non-muscle-invasive bladder cancer in Polish patients". *Cent European J Urol*, 66 (1); 14-20 (2013).
11. Bosetti, C., Boffetta, P., La Vecchia, C. "Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: A quantitative review to 2005". *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18; 431-446 (2007).
12. Botteman, M.F., Pashos, C.L., Redaelli, A., Laskin, B., Hauser, R. "The health economics of bladder cancer". *Pharmacoeconomics*, 21; 1315-1330 (2003).
13. Brausi, M., Oddens, J., Sylvester, R., Bono, A., van de Beek, C., van Andel, G., Gontero, P., Turkeri, L., Marreud, S., Collette, S., Oosterlinck, W. "Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG". *European urology*, 65; 69-76 (2014).

14. Bull, J.M.C. "An update on the anticancer effects of a combination of chemotherapy and hyperthermia". *Cancer Research*, suppl.; 4853s-4856s (1984).
15. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. "Merkblatt zur BK Nr. 1301: Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine". Bek. des BMA v. 12.6.1963, BArbBI Fachteil Arbeitsschutz 1963, 129f (1963)
16. Chade, D.C., Shariat, S.F., Godoy, G., Savage, C.J., Cronin, A.M., Bochner, B.H., Donat, S.M., Herr, H.W., Dalbagni, G. "Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series". *The Journal of urology*, 184; 74-80 (2010).
17. Chiou, H.-Y., Chiou, S.-T., Hsu, Y.-H., Chou, Y.-L., Tseng, C.-H., Wei, M.-L., Chen, C.-J. "Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: A follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern taiwan". *Am J Epidemiol*, 153; 411-418 (2001).
18. Colombo, R., Brausi, M., Pozzo, L.F.D., Salonia, A., F. Montorsi, Scattoni, V., Roscigno, M., Rigatti, P. "Thermo-Chemotherapy and Electromotive Drug Administration of Mitomycin C in superficial bladder cancer eradication". *European urology*, 39; 95–100 (2001).
19. Colombo, R., da Pozzo, L., Lev, A., Freschi, M., Gallus, G., Rigatti, P. "Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer". *The Journal of urology*, 155; 1227-1232 (1996).
20. Colombo, R., da Pozzo, L., Lev, A., Salonia, A., Rigatti, P., Leib, Z., Servadio, C., Caldarera, E., Pavone-Macaluso, M. "Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder sparing treatment for select multifocal and unresectable superficial bladder tumors". *The Journal of urology*, 159; 783-787 (1998).
21. Colombo, R., Da Pozzo, L.F., Salonia, A., Rigatti, P., Leib, Z., Baniel, J., Caldarera, E., Pavone-Macaluso, M. "Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma". *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21; 4270-4276 (2003).
22. Colombo, R., Lev, A., da Pozzo, L., Freschi, M., Gallus, G., Rigatti, P. "A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment". *The Journal of urology*, 135; 959-963 (1995).
23. Colombo, R., Moschini, M. "Role of the combined regimen with local chemotherapy and Mw-induced hyperthermia for non-muscle invasive bladder cancer management. A systematic review". *Urologia*, 80; 112-119 (2013).
24. Colombo, R., Salonia, A., Da Pozzo, L.F., Naspro, R., Freschi, M., Paroni, R., Pavone-Macaluso, M., Rigatti, P. "Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: Preliminary clinical experience". *Crit Rev Oncol Hematol*, 47; 127-139 (2003).
25. Colombo, R., Salonia, A., Leib, Z., Pavone-Macaluso, M., Engelstein, D. "Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with Mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)". *BJU international*, 107; 912-918 (2010).
26. Cookson, M.S., Herr, H.W., Zhang, Z.-F., Soloway, S., Sogani, P.C., Fair, W.R. "The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome". *The Journal of urology*, 158; 62-67 (1997).
27. Crooke, S.T., Bradner, W.T. "Mitomycin C: A Review". *Cancer Treat Rev*, 3; 121-139 (1976).

28. Donat, S.M., Shabsigh, A., Savage, C., Cronin, A.M., Bochner, B.H., Dalbagni, G., Herr, H.W., Milowsky, M.I. "Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: A high-volume tertiary cancer center experience". *European urology*, 55; 177-185 (2009).
29. Dutta, S.C., Smith, J.A., Jr., Shappell, S.B., Coffey, C.S., Chang, S.S., Cookson, M.S. "Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy". *The Journal of urology*, 166; 490-493 (2001).
30. Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. "WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs". *IARC Press*, (2004).
31. Fernandez-Gomez, J., Madero, R., Solsona, E., Unda, M., Martinez-Pineiro, L., Gonzalez, M., Portillo, J., Ojea, A., Pertusa, C., Rodriguez-Molina, J., Camacho, J.E., Rabadan, M., Astobieta, A., Montesinos, M., Isorna, S., Muntanola, P., Gimeno, A., Blas, M., Martinez-Pineiro, J.A. "Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bBacillus Calmette-Guerin: The CUETO scoring model". *The Journal of urology*, 182; 2195-2203 (2009).
32. Fritsche, H.M., Burger, M., Svatek, R.S., Jeldres, C., Karakiewicz, P.I., Novara, G., Skinner, E., Denzinger, S., Fradet, Y., Isbarn, H., Bastian, P.J., Volkmer, B.G., Montorsi, F., Kassouf, W., Tilki, D., Otto, W., Capitanio, U., Izawa, J.I., Ficarra, V., Lerner, S., Sagalowsky, A.I., Schoenberg, M., Kamat, A., Dinney, C.P., Lotan, Y., Shariat, S.F. "Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: Results from an international cohort". *European urology*, 57; 300-309 (2010).
33. Froehner, M., Brausi, M.A., Herr, H.W., Muto, G., Studer, U.E. "Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly". *European urology*, 56; 443-454 (2009).
34. García-Closas, M., Malats, N., Silverman, D., Dosemeci, M., Kogevinas, M., Hein, D.W., Tardón, A., Serra, C., Carrato, A., García-Closas, R., Lloreta, J., Castaño-Vinyals, G., Yeager, M., Welch, R., Chanock, S., Chatterjee, N., Wacholder, S., Samanic, C., Torà, M., Fernández, F., Real, F.X., Rothman, N. "NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: Results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses". *Lancet*, 366; 649-659 (2005).
35. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. , "GEKID Atlas" (2014.). verfügbar unter: [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen\\_D.php?Method=INCIDENCE\\_EU&ICD10=C67%2BD09.0%2BD41.4&Year\\_from=2008&Year\\_to=2011&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C67%2BD09.0%2BD41.4&Year_from=2008&Year_to=2011&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on).
36. Glazer, E.S., Curley, S.A. "The ongoing history of thermal therapy for cancer". *Surgical oncology clinics of North America*, 20; 229-235 (2011).
37. Gofrit, O., Shapiro, A., Pode, D., Sidi, A., Nativ, O., Leib, Z., Witjes, J.A., van der Heijden, A.G., Naspro, R., Colombo, R. "Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer". *Urology*, 63; 446-471 (2004).
38. Groeneveld, A., Marszalek, W., Heyns, C.F. "Bladder cancer in various population groups in the greater Durban area of KwaZulu- Natal, South Africa". *BJU international*, 78; 205-208 (1996).
39. Guan, J., Stavridi, E., Leeper, D.B., Iliakis, G. "Effects of hyperthermia on p53 protein expression and activity". *J Cell Physio*, 190; 365–374 (2002).

40. Gudjonsson, S., Adell, L., Merdasa, F., Olsson, R., Larsson, B., Davidsson, T., Richthoff, J., Hagberg, G., Grabe, M., Bendahl, P.O., Mansson, W., Liedberg, F. "Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study". *European urology*, 55; 773-780 (2009).
41. Guzzo, T.J., Magheli, A., Bivalacqua, T.J., Nielsen, M.E., Attenello, F.J., Schoenberg, M.P., Gonzalgo, M.L. "Pathological upstaging during radical cystectomy is associated with worse recurrence-free survival in patients with bacillus calmette-guerin-refractory bladder cancer". *Urology*, 74; 1276-1280 (2009).
42. Hainaut, P., Butcher, S., Milner, J. "Temperature sensitivity for conformation is an intrinsic property of wild-type p53.". *British journal of cancer*, 71; 227-231 (1995).
43. Halachmi, S., Moskovitz, B., Maffezzini, M., Conti, G., Verweij, F., Kedar, D., Sandri, S.D., Nativ, O., Colombo, R. "Intravesical Mitomycin C combined with hyperthermia for patients with T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder". *Urologic oncology*, 29; 259-264 (2009).
44. Halachmi, S., Nativ, O. "Second-line Treatment for Superficial Bladder Cancer". *Eur Urol Rev*, 44-47 (2008).
45. Hall, M.C., Chang, S.S., Dalbagni, G., Pruthi, R.S., Seigne, J.D., Skinner, E.C., Wolf, J.S.J., Schellhammer, P.F. "Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer (Stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update". *The Journal of urology*, 178; (2007).
46. Hendricksen, K., Witjes, J.A. "Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer". *Current opinion in urology*, 17; 352-357 (2007).
47. Heney, N.M., Ahmed, S., Flanagan, M.J., Corder, W.F.P., Hafermann, M.D., Hawkins, I.R. "Superficial bladder cancer: Progression and recurrence". *The Journal of urology*, 130; 1083-1086 (1983).
48. Herman, T.S., Teichers, B.A., Jochelson, M., Clark, J., Svensson, G., Coleman, C.N. "Rationale for use of local hyperthermia with radiation therapy and selected anticancer drugs in locally advanced human malignancies". *Int J Hyperthermia*, 4; 143-158 (1988).
49. Herr, H.W. "The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors". *The Journal of urology*, 162; 74-76 (1999).
50. Herr, H.W., Sogani, P.C. "Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors?". *The Journal of urology*, 166; 1296-1299 (2001).
51. Highley, M.S., Oosterom, A.T.v., Maes, R.A., Bruijn, E.A.D. "Intravesical drug delivery pharmacokinetic and clinical considerations". *Clin Pharmacokinet*, 37; 59-73 (1999).
52. Holmäng, S., Andius, P., Hedelin, H., Wester, K., Busch, C., Johansson, S.L. "Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: Relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy". *The Journal of urology*, 165; 1124-1130 (2001).
53. Hudson, M.L.A., Herr, H.W. "Carcinoma in Situ of the Bladder". *The Journal of urology*, Volume 153; 564-572 (1995).
54. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. "Global cancer statistics". *CA: a cancer journal for clinicians*, 61; 69-90 (2011).

55. Joseph A. Smith, J., MD, , Chair Richard F. Labasky, M., Facilitator , James E. Montie, M., Randall G. Rowland, M., Abraham T.K. Cockett, M., John A. Fracchia, M. "Report in the management of non-muscle-invasiv bladder cancer". *American Urological Association: Bladder Cancer Guidelines Panel*, (1999).
56. Kausch von Schmeling, I. "Diagnosis of and therapy for non-muscle-invasive bladder cancer - state of the art". *Aktuelle Urologie*, 41; 307-315 (2010).
57. Kauscha, I., Sommerauer, M., Montorsib, F., Stenzl, A., Jacqmind, D., Jichlinski, P., Jocham, D., Ziegler, A., Vonthein, R. "Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and cumulative analysis of prospective studies". *European urology*, 57; 595-606 (2010).
58. Kirkali, Z., Chan, T., Manoharan, M., Algaba, F., Busch, C., Cheng, L., Kiemeny, L., Kriegmair, M., Montironi, R., Murphy, W.M., Sesterhenn, I.A., Tachibana, M., Weider, J. "Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis". *Urology*, 66; 4-34 (2005).
59. Kogevinas, M., Mannetje, A., Cordier, S., Ranft, U., Gonzalez, C.A., Vineis, P., Chang-Claude, J., Lynge, E., Wahrendorf, J., Tzonou, A., Jöckel, K.-H., Serra, C., Porru, S., Hours, M., Greiser, E., Boffetta, P. "Occupation and bladder cancer among men in Western Europe". *Cancer Causes Control*, 14; (2003).
60. Lamm, D., Blumenstein, B., Crissman, J., Montie, J.E., Gottesman, J.E., Lowe, B.A., Sarosdy, M.F., Bohl, R.D., Grossmann, H.B., Beck, T.M., Leimert, J.T., Crawford, E.D. "Maintenance Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta-T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group Study". *The Journal of urology*, 163; 1124-1129 (2000).
61. Lamm, D., Colombel, M., Persad, R., Soloway, M., Böhle, A., Palou, J., Witjes, J.A., Akaza, H., Buckley, R., Brausi, M. "Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer". *Eur Urol Supplements*, 7; 651-666 (2008).
62. Lamm, D., van der Meijden, A., Akaza, H., Brendler, C., Hedlund, P., Mizutani, Y., Ratiff, T., Robinson, M., Shinka, T. "Intravesical chemotherapy and immunotherapy: How do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses?". *Int J Urol*, suppl. 2; 23-25 (1995).
63. Lamm, D., van der Meijden, P., Morales, A., Brosman, S., Catalona, W., Herr, H., Soloway, M., Steg, A., Debruyne, F. "Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer.". *The Journal of urology*, 147; 596-600 (1992).
64. Lammers, R.J., Witjes, J.A., Inman, B.A., Leibovitch, I., Laufer, M., Nativ, O., Colombo, R. "The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review". *European urology*, 60; 81-93 (2011).
65. Losa, A., Hurle, R., Lembo, A. "Low dose Bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: Long-term results.". *The Journal of urology*, 163; 68-72 (2000).
66. Lüdecke, G. "Tumorträger möglichst früh identifizieren". *Uro-News*, 27; 32-39 (2013).
67. Maffezzini, M., Campodonico, F., Canepa, G., Manuputty, E.E., Tamagno, S., Puntoni, M. "Intravesical Mitomycin C combined with local microwave hyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer with increased European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) score risk of recurrence and progression". *Cancer Chemother Pharmacol* (2014).

68. Malmstrom, P.U., Sylvester, R.J., Crawford, D.E., Friedrich, M., Krege, S., Rintala, E., Solsona, E., Di Stasi, S.M., Witjes, J.A. "An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer". *European urology*, 56; 247-256 (2009).
69. Medac. "BCG-medac – Supply problems", (2014), verfügbar unter: <http://www.medac.se/sv/nyheter/1057.htm>.
70. Metts, M.C., Melts, J.C., Milito, S.J., Thomas, C.R.J. "Bladder cancer: A review of diagnosis and management". *J Natl Med Assoc*, 92; 285-294 (2000).
71. Moskovitz, B., Halachmi, S., Moskovitz, M., Nativ, O., Nativ, O. "10-year single-center experience of combined intravesical chemohyperthermia for nonmuscle invasive bladder cancer". *Future Oncol.*, 8; 1041–1049 (2012).
72. Moskovitz, B., Meyer, G., Kravtsov, A., Gross, M., Kastin, A., Biton, K., Nativ, O. "Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients". *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 16; 585-589 (2005).
73. Mungan, N.A., Aben, K.K.H., Schoenberg, M.P., Visser, O., Coebergh, J.-W.W., Witjes, J.A., Kiemeny, L.A.L.M. "Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival". *Urology*, 55; 876-880 (2000).
74. Murphy, W.M., Busch, C., Algaba, F. "Intraepithelial lesions of urinary bladder: Morphologic considerations". *Scand J Urol Nephrol*, Suppl 205; (2000).
75. Murta-Nascimento, C., Schmitz-Drager, B.J., Zeegers, M.P., Steineck, G., Kogevinas, M., Real, F.X., Malats, N. "Epidemiology of urinary bladder cancer: From tumor development to patient's death". *World journal of urology*, 25; 285-295 (2007).
76. Nair, R., Pai, A., Kaul, A., Ayres, B., Bailey, M., Perry, M., Issa, R. "Challenging the gold standard: A comparison of long-term disease specific outcomes for high-risk non-muscle invasive bladder cancer treated with Mitomycin hyperthermia and radical cystectomy". *EAU (Poster session pre-published), Stockholm*, (2014).
77. Nair, R., Pai, A., Kaul, A., Ayres, B., Bailey, M., Perry, M., Issa, R. "The efficacy and safety of Mitomycin-C hyperthermia in the treatment of high risk non-muscle invasive bladder cancer in a single regional centre.". *EAU (Poster session pre-published), Stockholm.*, (2014).
78. Nativ, O., Witjes, J.A., Hendricksen, K., Cohen, M., Kedar, D., Sidi, A., Colombo, R., Leibovitch, I. "Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after Bacillus Calmette-Guerin". *The Journal of urology*, 182; 1313-1317 (2009).
79. Nemoto, R., Kato, T., Mori, H., Iwata, K., Harada, M. "Hyperthermic irrigation of urinary bladder tumor in rabbits". *Tohoku J Exp Med*, 137; 199-205 (1982).
80. Neugut, A., Ahsan, H., Robinson, E., Ennis, R. "Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma.". *Cancer*, 79; 1600-1604 (1997).
81. Nieder, A.M., Brausi, M., Lamm, D., O'Donnell, M., Tomita, K., Woo, H., Jewett, M.A. "Management of stage T1 tumors of the bladder: International consensus panel". *Urology*, 66; 108-125 (2005).
82. Parkin, D.M. "The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002". *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 118; 3030-3044 (2006).

83. Paroni, R., Salonia, A., Lev, A., Pozzo, L.F.D., Cighetti, G., Montorsi, F., Rigatti, P., Colombo, R. "Effect of local hyperthermia of the bladder on Mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma". *Br J Pharmacol*, 52; 273-278 (2001).
84. Pawinski, A., Sylvester, R., Kurth, K.H., Bouffiou, C., Van der Meijden, A., Parmar, M.K.B., Bijnen, L. "A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer". *The Journal of urology*, 156; 1934-1941 (1996).
85. Perlis, N., Zlotta, A.R., Beyene, J., Finelli, A., Fleshner, N.E., Kulkarni, G.S. "Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: An updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review". *European urology*, 64; 421-430 (2013).
86. Rath-Wolfson, L., Moskovitz, B., Dekel, Y., Kugel, V., R., K. "Combined intravesical hyperthermia and Mitomycin chemotherapy: A preliminary in vivo study". *Int J Exp Pathol*, 84; 145-152 (2003).
87. Reinhold, H.S., Endrich, B. "Tumour microcirculation as a target for hyperthermia". *Int J Hyperthermia*, 2; 111-137 (1986).
88. Rigatti, P., Lev, A., Colombo, R. "Combined intravesical chemotherapy with Mitomycin C and local bladder microwave-induced hyperthermia as a preoperative therapy for superficial bladder tumors. A preliminary clinical study.". *European urology*, 20; 204-210 (1991).
89. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin 2013. "Krebs in Deutschland 2009/2010. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010". (2010)
90. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin 2013. "Krebs in Deutschland 2009/2010". 9.Ausgabe (2013)
91. Schrier, B.P., Hollander, M.P., van Rhijn, B.W., Kiemeny, L.A.L.M., Witjes, J.A. "Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: Difference between primary and progressive tumours and implications for therapy". *European urology*, 45; 292-296 (2004).
92. Schwaibold, H.E., Sivalingam, S., May, F., Hartung, R. "The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer". *BJU international*, 97; 1199-1201 (2006).
93. Shang, P., Kwong, J., Wang, Z., Tian, J., Jiang, L., Yang, K., Yue, Z., Tian, J. "Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer". *Cochrane Database Syst Rev*, 5; (2011).
94. Shen, Z., Shen, T., Wientjes, M.G., O'Donnell, M.A., Au, J.L. "Intravesical treatments of bladder cancer: Review". *Pharmaceutical research*, 25; 1500-1510 (2008).
95. Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., Cooper, D., Gansler, T., Lerro, C., Fedewa, S., Lin, C., Corinne Leach, P., Cannady, R.S., Cho, H., Scoppa, S., Hachey, M., Kirch, R., Jemal, A., Ward, E. "Cancer treatment and survivorship statistics, 2012". *CA: a cancer journal for clinicians*, 62; (2012).
96. Smith, A.H., Goycolea, M., Haque, R., Biggs, M.L. "Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water". *Am J Epidemiol*, 147; 660-669 (1998).



97. Steliarova-Foucher, E., O'Callaghan, M., Ferlay, J., Masuyer, E., Forman, D., Comber, H., Bray, F. European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. "European Cancer Observatory: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in Europe". Version 1.0 (2012). verfügbar unter: <http://eu-cancer.iarc.fr>.
98. Sylvester, R., van der Meijden, A., Lamm, D. "Intravesical Bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials". *The Journal of urology*, 168; 1964-1970 (2002).
99. Sylvester, R.J., Oosterlinck, W., Van der Meijden, A.P.M. "A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials ". *The Journal of urology*, 171; 2186-2190 (2004).
100. Sylvester, R.J., van der Meijden, A.P., Oosterlinck, W., Witjes, J.A., Bouffoux, C., Denis, L., Newling, D.W., Kurth, K. "Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials". *European urology*, 49; 466-465; discussion 475-467 (2006).
101. Synergo® Medical Enterprises "Bladder cancer web café. Innovations in bladder cancer p.4", Synergo® II Workshop Dec. 2005- Rome, verfügbar unter: <http://blcwebcafe.org/content/view/682/225/lang,english/-witjes>.
102. Travis, L.B., Curtis, R.E., Glimelius, B., Holowaty, E.J., Leeuwen, F.E.V., Lynch, C.F., Hagenbeek, A., Stovall, M., Banks, P.M., Adami, J., Gospodarowicz, M.K., Wacholder, S., Inskip, P.D., Tucker, M.A., John D. Boice, J. "Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-hodgkin's lymphoma". *J Natl Cancer Inst*, 87; 524-530 (1995).
103. Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. und Qualitätskonferenz Onkologie (QKO). "Qualitätsbericht Onkologie 2012 ". (2012)
104. U.S. National Library of Medicine. "Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York, NY. Pergamon Press, 1990., p. 1247] ", (1990), verfügbar unter: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+50-07-7>.
105. U.S. National Cancer Institute. U.S. Department Of Health And Human Services. "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)". Version 4.0 (2009)
106. U.S. National Institutes of Health. "Hyperthermia and Mitomycin C, Bacillus Calmette-Guerin, or standard therapy as second-Line therapy in treating patients with recurrent bladder cancer", *ClinicalTrials.gov* (2010), verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01094964>.
107. U.S. National Cancer Institute. "A randomized controlled study comparing adjuvant hyperthermia treatment in conjunction with Mitomycin C versus BCG immunotherapy (BCG) adjuvant treatment in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder (STCCB). ", Identifier NCT00384891, *ClinicalTrials.gov* (2013), verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00384891>.
108. van den Bosch, S., Alfred Witjes, J. "Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: A systematic review". *European urology*, 60; 493-500 (2011).
109. van der Heijden, A.G., Hulsbergen-Van de Kaa, C.A., Witjes, J.A. "The influence of thermo-chemotherapy on bladder tumours: An immunohistochemical analysis". *World journal of urology*, 25; 303-308 (2007).

110. van der Heijden, A.G., Jansen, C.F.J., Verhaegh, G., O'Donnell, M.A., Schalken, J.A., Witjes, J.A. "The effect of hyperthermia on Mitomycin-C induced cytotoxicity in four human bladder cancer cell lines". *European urology*, 46; 670-674 (2004).
111. van der Heijden, A.G., Kiemeny, L.A., Gofrit, O.N., Nativ, O., Sidie, A., Leib, Z., Colombo, R., Nasprog, R., Pavoneh, M., Banielf, J., Hasneri, F., Witjes, J.A. "Preliminary european results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder". *European urology*, 46; 65-72 (2004).
112. van der Heijden, A.G., Verhaegh, G., Jansen, C.F., Schalken, J.A., Witjes, J.A. "Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: An in vitro study". *The Journal of urology*, 173; 1375-1380 (2005).
113. van Rhijn, B.W., Burger, M., Lotan, Y., Solsona, E., Stief, C.G., Sylvester, R.J., Witjes, J.A., Zlotta, A.R. "Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: From epidemiology to treatment strategy". *European urology*, 56; 430-442 (2009).
114. Vedder, M.M., Márquez, M., Bekker-Grob, E.W.d., Calle, M.L., Dyrskjød, L., Kogevinas, M., Segersten, U., Malmström, P.-U., Algaba, F., Beukers, W., Ørntoft, T.F., Zwarthoff, E., Real, F.X., Malats, N., Steyerberg, E.W. "Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: An international validation in primary tumours". *PLoS One*, 9; (2014).
115. Volpe, A., Racioppi, M., Bongiovanni, L., D'Agostino, D., D'Addessi, A.T.A., Marangi, F., Palermo, G., Pinto, F., Sacco, E., Bassi, P.F. "Thermochemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: Is there a chance to avoid early cystectomy?". *Urol Int*, 89; 311-318 (2012).
116. Witjes, A.J., Hendricksen, K., Gofrit, O., Risi, O., Nativ, O. "Intravesical hyperthermia and Mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: Experience of the European Synergo working party". *World journal of urology*, 27; 319-324 (2009).
117. Witjes, J.A. "Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: Does intravesical chemotherapy deserve a chance?". *Urologic oncology*, 27; 322-324 (2009).
118. Wolff, E.M., Liang, G., Jones, P.A. "Mechanisms of disease: Genetic and epigenetic alterations that drive bladder cancer". *Nature clinical practice. Urology*, 2; 502-510 (2005).
119. Xylinas, E., Kent, M., Kluth, L., Pycha, A., Comploj, E., Svatek, R.S., Lotan, Y., Trinh, Q.D., Karakiewicz, P.I., Holmang, S., Scherr, D.S., Zerbib, M., Vickers, A.J., Shariat, S.F. "Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder". *British journal of cancer*, 109; 1460-1466 (2013).
120. Zeegers, M.P., Swaen, G., Kant, I., Golvbohm, R., van den Brandt, P. "Occupational risk factors for male bladder cancer: Results from a population based case cohort study in the Netherlands". *Occup Environ Med*, 58; 590-596 (2001).
121. Zeegers, M.P.A., Tan, F.E.S., Dorant, E., Brandt, P.A.v.d. "The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk". *Cancer*, 89; 630-639 (2000).

## 9. Publikationsverzeichnis

G. Lüdecke, L. Schäfer, O. Nativ, U. Witzsch, H. Hanitzsch, F. Hasner, R. Issa, F. Witjes and W. Weidner. „Radiofrequency induced hyperthermia chemotherapy (RIHTC) in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): Multiinstitutional, international outcome analysis of 271 treated patients with a follow-up time of more than 2 years“ *Eur Urol*, 14, 2; e949-e949a (2015)

Gerson Lüdecke, Larissa Schäfer, Wolfgang Weidner, Matthias Schmidt, Herbert Hanitzsch, Florian Hasner. „Radiofrequency hyperthermia chemotherapy ( HTC ) in high- and extreme high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) performed by the German HTC study group: Impressive high chance of organ preservation documented in a cohort study with long-time follow-up.“ *J Uro Suppl*, 189, 4; p700 (2013)

Lüdecke G.C., Schäfer L., Weidner W., Hasner F., Hanitzsch H., Schmidt M., HTC Hyperthermia-Chemotherapy-study-group, Giessen, Germany „Organ preservation in high- and extreme high risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): Outcome analysis of an interventional cohort study of the German Hyperthermia Chemotherapy Group in efficacy and side effects“ *Eur Urol Suppl.*, 12; e707-e708 (2013)

G. Lüdecke, F. Hasner, H. Hanitzsch, M. Schmidt, L. Schäfer, W. Weidner „The German study group of intravesical hyperthermia-chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer presents their long-term results in efficacy and tolerability for optimized adjuvant therapy and bladder preservation“ *J Clin Oncol suppl.* 31, abstr. 268 (2013)

G. Lüdecke, F. Hasner, H. Hanitzsch, W. Weidner, L. Schäfer „Die neoadjuvante Hyperthermie-Chemotherapie (HTC) als Chance zum Organerhalt bei high-risk NMIBC: Die Langzeitdatenanalyse der Deutschen-HTC-Studien Gruppe“ *Der Urologe Suppl.* 1, p36 (2013)

## 10. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 11. Danksagung

Ich möchte allen danken, die an der Entstehung dieser Promotionsarbeit beteiligt waren. Ich danke Herrn Prof. Dr. Wolfgang Weidner, sowie PD Dr. Thorsten Diemer für die Ermöglichung der Durchführung dieser Promotion. Zu großem Dank bin ich Herrn Dr. Gerson Lüdecke für die Betreuung und kontinuierliche Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit verbunden. Danke auch für die vielfältigen Ratschläge, die Erläuterung der spezifischen Zusammenhänge und die Korrektur der Dissertation.

Ferner möchte ich Herrn Dr. Avigdor Lev und Herrn Dr. Zvi Bar, sowie Frau Naama Reich von Medical Enterprises für die hilfreiche Zusammenarbeit bei der Entstehung dieser Arbeit danken.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Florian Hasner am Klinikum Harlaching in München und Herrn Dr. Herbert Hanitzsch am Medizinischen Zentrum Bonn für die Kooperation und die Bereitstellung der Behandlungsdaten.

Mein Dank geht außerdem an Philipp Krug, meiner Vater Wilfried Schäfer und meinen Bruder Raphael Schäfer sowie, Frauke Schröder und Julia Wilking für die Lektorentätigkeit.

Großer Dank gebührt meiner Familie, für die uneingeschränkte Unterstützung und den Rückhalt den ich immer bekommen habe, für die Ermöglichung meines Studium und dieser Promotionsarbeit.